

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1957

THÈSE <sup>N°</sup> 201

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Gérard VAISSADE**

Né le 18 Juillet 1925, à BÉZIERS (Hérault)

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

**La biopsie d'endomètre  
dans le diagnostic  
des grossesses interrompues,  
utérines et extra-utérines**

---

TRAVAIL DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE  
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE, HÔPITAL BROCA

---

*Président : M. P. FUNCK-BRENTANO, Professeur*

---

PARIS  
LIBRAIRIE ARNETTE  
2. RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

---

1957



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1957

THÈSE

N° .....  
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Gérard VAISSADE**

Né le 18 Juillet 1925, à BÉZIERS (Hérault)

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---



**La biopsie d'endomètre  
dans le diagnostic  
des grossesses interrompues,  
utérines et extra-utérines**

---

TRAVAIL DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE  
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE, HÔPITAL BROCA

---

*Président : M. P. FUNCK-BRENTANO, Professeur*

---

PARIS  
LIBRAIRIE ARNETTE  
2. RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

---

1957

## DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN.

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BÉNARD (H.), BROCC (P.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRÉ (R.), DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY, LEMAITRE, LÉVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), SANNIÉ, SÉZARY, TANON, VELTER.

*Doyen* . . . . . LÉON BINET.  
Membre de l'Institut.

*Assesseur* . . . . . JEAN VERNE.

## I. — PROFESSEURS :

|                                                                                    | MM.                               |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Anatomie . . . . .                                                                 | CORDIER.                          |
| Anatomie pathologique . . . . .                                                    | DELARUE.                          |
| Bactériologie . . . . .                                                            | FASQUELLE.                        |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports . . . . .                  | CHAILLEY-BERT.                    |
| Biologie médicale . . . . .                                                        | FAUVERT (R.).                     |
| Cancérologie médicale et sociale . . . . .                                         | JEAN-BERNARD.                     |
| Chimie médicale . . . . .                                                          | JAYLE (M.-F.).                    |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                                                  | Hôtel-Dieu . . . . . MENEGAUX.    |
|                                                                                    | Beaujon . . . . . SICARD (A.).    |
|                                                                                    | Salpêtrière . . . . . MOULONGUET. |
|                                                                                    | Cochin . . . . . QUÉNU (J.).      |
| Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique . . . . .                        | MERLE D'AUBIGNÉ.                  |
| Clinique de cardiologie . . . . .                                                  | MOUQUIN (M.).                     |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire . . . . .                                  | DE GAUDART-                       |
| Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie . . . . .                          | D'ALLAINES.                       |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire . . . . .                                  | FÈVRE (M.).                       |
| Clinique de la Tuberculose . . . . .                                               | MONOD.                            |
| Clinique de Neuro-chirurgie . . . . .                                              | BERNARD (E.).                     |
| Clinique de puériculture . . . . .                                                 | PETIT-DUTAILLIS.                  |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .                          | LELONG.                           |
| Clinique des maladies du sang . . . . .                                            | DEGOS.                            |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                                 | CHEVALLIER.                       |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                                        | ALAJOUANINE.                      |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                                       | CATHALA.                          |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale . . . . .                         | MOLLARET.                         |
| Clinique gynécologique . . . . .                                                   | DELAY.                            |
| Cliniques médicales . . . . .                                                      | FUNCK-BRENTANO.                   |
|                                                                                    | Hôtel-Dieu . . . . . BARIÉTY.     |
|                                                                                    | Bichat . . . . . JUSTIN-BESANÇON. |
|                                                                                    | Cochin . . . . . MOREAU.          |
| Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique . . . . .                     | Broussais . . . . . DE GENNES.    |
| Clinique médicale propédeutique . . . . .                                          | DEBRAY.                           |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition . . . . . | PASTEUR VALLERY-RADOT.            |
| Cliniques obstétricales . . . . .                                                  | BOULIN.                           |
|                                                                                    | Tarnier . . . . . LANTUÉJOUL.     |
|                                                                                    | Baudelocque . . . . . VARANGOT.   |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                                 | Port-Royal . . . . . LACOMME.     |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                                        | RENARD.                           |
| Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires . . . . .                  | AUBIN.                            |
| Clinique psychiatrique infantile . . . . .                                         | HAMBURGER.                        |
| Clinique Rhumatologique et Sociale . . . . .                                       | HEUYER.                           |
| Clinique stomatologique . . . . .                                                  | COSTE.                            |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                                      | DECHAUME.                         |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                                          | SÉNÈQUE.                          |
|                                                                                    | LEMAIRE.                          |

|                                                          |                  |
|----------------------------------------------------------|------------------|
| Clinique urologique .....                                | MM.              |
| Embryologie .....                                        | FEY.             |
| Génétique .....                                          | GIROUD.          |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....         | LAMY.            |
| Histologie .....                                         | SOULIÉ.          |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....         | VERNE.           |
| Hygiène et médecine préventive .....                     | TURPIN.          |
| Médecine du travail .....                                | JOANNON.         |
| Médecine légale .....                                    | DESOLLE.         |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....       | PIÉDELIEVRE.     |
| Pathologie chirurgicale .....                            | GALLIARD.        |
| Pathologie exotique .....                                | N...             |
| Pathologie expérimentale et comparée .....               | LAVIER.          |
| Pathologie humorale et immunologie expérimentale .....   | LENÈGRE.         |
| (Chaire à titre personnel).                              |                  |
| Pathologie médicale .....                                | MERKLEN.         |
| Pathologie et thérapeutique générales .....              | DECOURT.         |
| Pédiatrie sociale .....                                  | GARCIN.          |
| Pharmacologie et matière médicale .....                  | MARIE.           |
| Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) ..... | HAZARD.          |
| Physiologie .....                                        | DOGNON.          |
| Physique médicale .....                                  | BINET (Léon).    |
| Radiologie médicale .....                                | STROHL.          |
| Technique chirurgicale .....                             | DESGREZ (Henri). |
| Thérapeutique .....                                      | PATEL.           |
|                                                          | N...             |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

| MM.                              |   |                            |   |               |
|----------------------------------|---|----------------------------|---|---------------|
| Anatomie .....                   | { | DELMAS, pr. s. ch.         | { | GRASSET.      |
|                                  |   | DEBEYRE.                   |   | LEPAGE.       |
|                                  |   | OLIVIER.                   |   | MERGER.       |
|                                  |   | CABROL.                    |   | MORIN.        |
| Anatomie pathologique .....      | { | M <sup>lle</sup> GAUTHIER- | { | RAVINA.       |
|                                  |   | VILLARS.                   |   | ROBEY (M.).   |
|                                  |   | BUSSER.                    |   | LE LORIER.    |
| Bactériologie ....               | { | GOUYGOU.                   | { | DESIGNES.     |
|                                  |   | NEVOT.                     |   | BREGEAT.      |
|                                  |   | CHRISTOL (D.).             |   | JUDET.        |
| Biochimie médic. .               | { | ETTORI, pr. s. ch          | { | AUBRY.        |
|                                  |   | N...                       |   | MADURO.       |
|                                  |   | N...                       |   | CHABAUD.      |
| Biologie médic. .                | { | BOURLIÈRE.                 | { | N...          |
|                                  |   |                            |   | ABOULKER.     |
|                                  |   |                            |   | BAUMANN.      |
| Dermato-Syphiligraphie .....     | { | DUPERRAT.                  | { | GOSSET.       |
|                                  |   | TUCHMANN.                  |   | LAURENCE.     |
| Histologie .....                 | { | N...                       | { | LORTAT-JACOB. |
|                                  |   | N...                       |   | OLIVIER.      |
|                                  |   | N...                       |   | POILLEUX.     |
| Hydrologie .....                 | { | CORNET.                    | { | VERNE.        |
| Hygiène .....                    | { | BOYER, pr. s. ch.          |   | DEBOST.       |
|                                  |   | DEPARIS, pr. s. ch.        |   | MATHEY        |
| Maladies infectieuses .....      | { | BASTIN.                    |   | PIABEAU.      |
|                                  |   | DÉROBERT, p. s. c.         |   | CAUCHOIX.     |
|                                  |   | GAULTIER.                  |   | FAUREL.       |
| Médecine légale et du travail .. | { | HADENGUE.                  |   | BARCAT.       |
|                                  |   | ALBAHARY.                  |   | GERMAIN.      |
| Neurochirurgie .                 | { | DAVID.                     |   | THOMERET.     |
| Neurologie .....                 | { | LHERMITTE.                 |   | MAURICE.      |
|                                  |   |                            |   | LOEPER.       |

|                                |   |            |   |                                  |                                 |
|--------------------------------|---|------------|---|----------------------------------|---------------------------------|
| Pathologie médi-<br>cale ..... | { | BOUDIN.    | { | Pédiatrie .....                  | JOSEPH.                         |
|                                |   | CASTAIGNE. |   |                                  | MOZZICONACCI.                   |
|                                |   | CONTE.     |   |                                  | OLONOVSKY.                      |
|                                |   | DOMART.    |   | Pharmacologie .                  | CHEYMOL, p. s. c.               |
|                                |   | LAMOTTE.   |   |                                  | M <sup>lle</sup> LÉVY, p. s. c. |
|                                |   | LAROCHE.   |   | Physiologie .....                | BARGETON, p. s. c.              |
|                                |   | MILLIEZ.   |   |                                  | PARROT, pr. s. ch.              |
|                                |   | PEQUIGNOT. |   |                                  | DEJOURS.                        |
|                                |   | PERRAULT.  |   | Physique méd. ..                 | GOUGEROT.                       |
|                                |   | RAMBERT.   |   |                                  | DJOURNO, p. s. c.               |
| Pathologie médi-<br>cale ..... | { | THIEFFRY.  | { | Pneumo-Phtisiolo-<br>gie .....   | KREIS.                          |
|                                |   | TURIAF.    |   | Psychiatrie .....                | PICHOT.                         |
|                                |   | BRICAIRE.  |   | Psychiatrie infan-<br>tile ..... | MICHAUX.                        |
|                                |   | ROYER.     |   | Rhumatologie ..                  | DELBARRE.                       |
|                                |   | BRISAUD.   |   |                                  | M <sup>me</sup> CHAPUT.         |
|                                |   | DEROT.     |   | Stomatologie ....                | CERNÉA.                         |
|                                |   | BOUVIER.   |   | Thérapeutique ..                 | CHASSAGNE.                      |
|                                |   | MACREZ.    |   | Urologie .....                   | KUSS.                           |
|                                |   | WOLFROHM.  |   |                                  |                                 |
|                                |   |            |   |                                  |                                 |

### III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent :

| MM.                                    |   | MM.                           |                                    |                    |
|----------------------------------------|---|-------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Clinique chirurgi-<br>cale .....       | { | AMELINE.                      | Clinique médicale {                | HAGUENAU, p. s. c. |
|                                        |   | HUGUIER.                      |                                    | KOURILSKY.         |
|                                        |   | LÉGER.                        |                                    | MARCHAL.           |
|                                        |   | PADOVANI                      | Clinique obstétri-<br>cale .....   | ECALLE.            |
|                                        |   | ROUX.                         |                                    | MAYER.             |
| Clinique médicale {                    | { | RUDLER.                       | Clinique ophtal-<br>mologique .... | OFFRET.            |
|                                        |   | BROUET.                       | Clinique urologi-<br>gique .....   | COUVELAIRE.        |
|                                        |   | N...                          |                                    |                    |
|                                        |   | DREYFUS.                      |                                    |                    |
| Secrétaire général de la Faculté ..... |   | J. MOREL.                     |                                    |                    |
| Secrétaire . . . . .                   |   | M <sup>lle</sup> CHAINTREUIL. |                                    |                    |

|                                            |                                                                |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Conservateur, chargé de la Direction ..... | Docteur A. HAHN.                                               |
| Conservateur .....                         | M <sup>lle</sup> GOICHON.                                      |
| Bibliothécaires .....                      | { M <sup>lles</sup> DUMAITRE, LAURENT, LE NOIR,<br>QUIÉVRIEUX. |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

## A MES PARENTS

Cette dédicace brève... parce qu'aucune  
ne saurait être assez forte.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL DELMAS  
*Professeur Honoraire de Clinique Obstétricale*  
*à la Faculté de Médecine de Montpellier*  
*Colonel en retraite*

Je n'ai pas eu le bonheur d'être son  
élève, mais il resté pour moi le grand  
nom et l'exemple que j'ai toujours enten-  
dus célébrer dans ma famille.

Avec ma respectueuse affection.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551513\\_0047](https://archive.org/details/IA41551513_0047)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL FUNCK-BRENTANO

*Professeur de Clinique Gynécologique à la Faculté  
de Médecine de Paris*

*Chirurgien de l'Hôpital Broca*

*Commandeur de la Légion d'Honneur*

J'ai pu profiter pendant trois ans de  
votre magistral enseignement, ainsi que  
des connaissances dispensées dans tout  
votre Service.

Puisse ce travail inaugural être consi-  
déré comme le témoignage de mon res-  
pectueux attachement et de la fierté que  
j'éprouve d'avoir été de vos élèves.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN DE BRUX

*Anatomo-Pathologiste de l'Hôpital Boucicaut*

*Chef du laboratoire de Colpo-Cytologie de l'Hôpital Broca*

Il m'a permis de travailler sous sa direction dans son Laboratoire. Il m'a dispensé pendant trois ans un enseignement irremplaçable. Il a inspiré cette thèse, en a fourni les éléments et en a surveillé l'élaboration.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance pour la confiance et l'amitié qu'il m'a toujours témoignées.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD JAMAIN  
*Accoucheur des Hôpitaux*  
*Médecin-Chef de la Maternité de l'Hôpital Tenon*

A MONSIEUR LE DOCTEUR WALTER  
*Accoucheur de la Maternité de l'Hôpital Rothschild*

Ils m'ont accueilli dans leur Service et  
m'ont honoré de leur confiance en me  
permettant de me confirmer dans la pra-  
tique obstétricale.

Avec ma reconnaissance et ma profon-  
de gratitude.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN CALVET  
*Ancien Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse*  
*Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique*

Pour le bienveillant intérêt qu'il m'e  
porta au début de mes études.

Avec l'expression de ma respectueuse  
gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES LOLMEDE

*Ancien Interne des Hôpitaux de Paris*

*Ancien Chef de Clinique à la Faculté*

*Chirurgien Chef de l'Hôpital de Cahors*

*Chevalier de la Légion d'honneur*

Il a d'abord été pour moi le maître,  
il m'a orienté dans mon métier, et m'a  
fait l'honneur de m'accorder son amitié  
dont les preuves se sont accumulées sur  
moi.

Avec mon profond attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES TRIBALET

*Ancien Externe des Hôpitaux*

Qui le premier m'a permis de m'initier  
à la technique de laboratoire gynécologique.

En espérant pouvoir un jour lui témoi-  
gner ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE CAGNARD

*Chef de Clinique délégué à la Maternité de l'Hôpital Baudelocque*

Qui m'a toujours prodigué ses conseils.

AU DOCTEUR GASTON BARDOU

Dont l'amitié et la chaude hospitalité  
me furent précieuses.

A MADemoisELLE MONIQUE BRECHET

Qui fût une camarade de travail et une  
amie fidèle et dont la collaboration me  
fût précieuse dans la technique expé-  
rimentale de ce travail.

A MON AMI LE DOCTEUR RAUZY

En souvenir d'une collaboration ami-  
cale qui, j'espère, ne sera pas sans len-  
demain.

A MON FIDÈLE CAMARADE LE DOCTEUR RAYMOND CLAVEL

Qui fût mon compagnon d'études, avec  
toute mon affection.

## INTRODUCTION

Dans le très vaste cadre des métrorragies, on doit faire une place à part à celles qui ont pour cause des grossesses extra-utérines et des rétentions membraneuses, en raison des problèmes particuliers qu'elles posent et de la difficulté fréquente de leur diagnostic.

Alors que, dans les cas simples, le diagnostic est le plus souvent facile, associant des signes cliniques de grossesse à des réactions de laboratoire en général probantes, le problème devient rapidement complexe, voire insoluble, quand il s'agit d'une grossesse interrompue, qu'elle soit intra ou extra-utérine, surtout si la malade ne collabore pas avec le médecin, ce qui est fréquent, et lui cache ses craintes ou nie même la possibilité d'une grossesse.

La clinique est alors en général confuse, les réactions de laboratoire négatives ou si faiblement positives que leur valeur diagnostique est nulle. Pourtant le danger reste le même pour la femme, une rupture pouvant toujours survenir s'il s'agit d'une grossesse extra-utérine, les hémorragies persister et l'infection se produire s'il s'agit d'un avortement utérin, même après l'expulsion de l'embryon.

L'importance du diagnostic n'est donc pas à souligner ; de lui dépend la décision thérapeutique et partant, parfois, la vie de la malade.

Or les moyens habituels de diagnostic dans le cas de ces métrorragies trainantes et d'origine indéterminée sont le plus souvent sujets à erreur.

*La clinique* est d'ordinaire peu caractéristique. On a la notion habituellement d'un retard de règles, souvent minime et très souvent caché par la malade, parfois absent ; un syndrome hémorragique extrêmement variable dans son importance et ses modalités, un syndrome physique parfois très vague : douleurs plus ou moins précises, empâtement d'un cul-de-sac, parfois

rien. Devant ce tableau le clinicien pense alors à juste titre à la possibilité d'une grossesse extra-utérine. Il met alors en œuvre les moyens habituels de laboratoire.

*La réaction biologique* de la grossesse est négative dans la plupart des cas. Sa positivité en effet est le témoin d'une activité chorionique intense. Mais dans les cas qui nous intéressent, où la grossesse est interrompue, l'activité chorionique est faible, et l'animal récepteur ne peut exprimer sa sensibilité à des doses infimes d'hormone, même si les réactions sont faites avec de grandes quantités d'urine ou de sérum. D'où la fréquence des réactions négatives.

*Le frottis vaginal* ne présente aucun intérêt si l'on n'a pas la notion d'un frottis antérieur nettement de type gravidique, ce qui est rarement le cas car il s'agit la plupart du temps de grossesses à leur tout début et le frottis n'a pas encore pris d'aspect caractéristique.

*Les dosages hormonaux*, pour la même raison que la réaction biologique, à savoir l'importante diminution de la fonction chorionique, n'apportent pas davantage de renseignements valables.

*Le curetage de l'endomètre* présente davantage d'intérêt, outre sa valeur thérapeutique, pour le diagnostic, et bien entendu lorsqu'on a la certitude qu'il n'y a pas de grossesse évolutive. Il est bien évident que s'il ramène des villosités placentaires ou des éléments cyto-trophoblastiques, le diagnostic s'imposera. De même si la curette ramène un lambeau de caduque. Malheureusement ces cas sont l'exception, et, s'il s'agit d'une grossesse utérine interrompue la curette ne ramène souvent que des caillots fibrino-cruoriques au milieu desquels les villosités et les restes de caduque lysés, sont nécrosés et suppurés. S'il s'agit d'une grossesse extra-utérine, la caduque, si elle s'est produite, peut-être tombée sans que la malade s'en soit aperçu.

D'autre part la constatation d'une réaction déciduale de l'endomètre n'implique pas de façon formelle l'existence d'une grossesse, intra ou extra-utérine. Il peut en effet s'agir d'une « métropathie déciduale » due à un kyste lutéal hyperfonctionnel, encore que bien des auteurs nient l'existence d'une telle réaction et considèrent qu'il s'agit d'une vraie nidation interrom-

pue. Enfin certains endomètres particulièrement réceptifs aux actions hormonales montrent dans leur stade sécrétoire moyen une importante réaction déciduiforme du chorion cytogène et un aspect vacuolaire des cellules bordant les tubes glandulaires.

Bref la biopsie d'endomètre n'apportait, jusqu'à ces derniers temps, aux éléments d'information, que des notions imprécises qui augmentaient peut-être encore la confusion.

*L'hystéroggraphie*, pratiquée à ce stade, n'apporte que des notions inutilisables elles aussi, et n'est d'ailleurs généralement pas faite en raison des hémorragies et des possibilités d'infection.

C'est la *coelioscopie* qui, lorsqu'il y a un doute de grossesse extra-utérine, apportait jusqu'ici les indications les plus précises. La notion d'une trompe congestive et dilatée, d'une hémato-cèle pelvienne, commandaient l'intervention sans délai. Mais comme tous les moyens de diagnostic, même avec la supériorité de la vision directe, la coelioscopie est sujette à erreur d'interprétation. D'autre part elle n'est pas toujours réalisable et demande un transport dans un centre spécialisé. Enfin elle ne montre rien s'il s'agit d'une grossesse utérine.

Les cliniciens et les anatomo-pathologistes sont donc généralement placés devant un problème qu'il n'est ni cliniquement, ni instrumentalement, ni biologiquement possible de résoudre. Il est néanmoins fort important de pouvoir affirmer ou infirmer l'origine gravidique possible de ces métrorragies inexplicables, alors que les réactions biologiques de grossesse sont négatives. D'autre part, si l'origine gravidique est prouvée, il peut être d'un intérêt vital pour la malade de pouvoir préciser le siège intra ou extra-utérin de cette grossesse.

Si, le plus souvent, la clinique associée au laboratoire permet de faire le diagnostic, lorsqu'il s'agit de grossesse interrompue le problème devient insoluble. La clinique est alors peu nette, la coelioscopie parfois muette, le laboratoire n'apporte rien car l'activité chorionique est très affaiblie, la grossesse n'évolue plus mais les métrorragies persistent et, si une grossesse extra-utérine est en cause, la rupture est toujours possible, étant donné la persistance d'activité que gardent, parfois assez longtemps, les cytotrophoblastes.

C'est sur ce plan bien particulier que s'est portée notre attention. Etait-il possible, dans ces cas de métrorragies mystérieuses d'apporter au gynécologue et au chirurgien la certitude qu'une gravidité interrompue est en cause alors qu'il y a une réaction biologique négative, et parfois de pouvoir présumer de son siège extra-utérin ?

Nous croyons pouvoir affirmer que cela est possible et nous allons essayer de le démontrer.

## HISTORIQUE

En fin mars 1956, une biopsie d'endomètre confiée à M. le Professeur Agrégé DE BRUX, lui parût particulièrement difficile à interpréter. Les tubes glandulaires, d'aspect assez particulier, associés à une hyperplasie curieuse du chorion cytogène, lui rappelaient des images rencontrées dans le tissu conjonctif ordinaire sous l'influence de la D.O.C.A. et de l'hormone somatotrope.

En recherchant si de telles images avaient déjà été décrites, un article de Javier ARIAS-STELLA, de Lima, paru en août 1954 dans « Archives of Pathology » publiées par l'American Medical Association attira alors notre attention. L'auteur traitait de certaines modifications atypiques de l'endomètre qu'il avait observées et qu'il attribuait à l'action du tissu chorionique. Il rapportait un cas de grossesse extra-utérine, 182 cas d'avortement utérin, 26 cas de Mole hydatiforme, 14 cas de chorio-épithéliome. Il décrivait les caractères communs qu'il avait remarqués dans ces divers cas, que l'on peut résumer ainsi :

— des réactions de type à la fois prolifératif et sécrétoire portant sur certains endroits des tubes glandulaires, cette réaction restant localisée.

— des aspects nucléaires et cytoplasmiques très particuliers et également localisés.

— pas de réaction déciduale dans le chorion. L'auteur n'a d'ailleurs rien observé de particulier dans le chorion et nous verrons plus loin que cette opinion est peut-être à réviser.

Très peu de choses ont été écrites sur la question, seulement quelques références ont pu être retrouvées.

DEELMAN, dans son traité « Histopathologie de l'endomètre [1] » parlait de quelques lésions endométriales qui surviennent

en cas d'avortement utérin et qui peuvent en imposer pour des proliférations néoplasiques. Il expliquait ces modifications comme le résultat d'une inflammation se basant sur le fait que l'infection est à peu près constante dans les avortements.

FERGUSON [2] relève ces mêmes aspects en se plaçant sur le plan particulier des erreurs de diagnostic cytologique qu'ils peuvent entraîner sur les frottis vaginaux.

AGUERO [3] remarque lui aussi ces altérations de la muqueuse endométriale et les attribue à l'action combinée de la grossesse et de l'inflammation, et pense que « des influences endocrines anormales » peuvent être impliquées dans la pathogénie de ces lésions.

L'article d'ARIAS-STELLA [4], qui constitue la pièce maîtresse de notre bibliographie, détaille ses observations. Dans tous les aspects endométriaux qu'il décrit il retrouve un certain nombre de caractères communs, ceux que nous avons résumés plus haut et, repoussant la possibilité d'une action inflammatoire ou dégénérative dans la pathogénie de ces modifications, ARIAS-STELLA les attribue à l'action des hormones chorioniques, le tissu chorionique étant toujours présent sous forme de villosités placentaires d'activité plus ou moins élevée selon qu'il s'agit des restes d'un œuf, d'une mole, ou d'un chorio-épithéliome. Sans apporter de conclusions définitives sur leur pathogénie, ARIAS-STELLA soulignait néanmoins l'intérêt que présentaient ces images pour conclure à la présence d'un tissu chorial plus ou moins actif.

En juillet 1955, dans le même journal, ARIAS-STELLA [5-6] publiait deux articles relatant les travaux expérimentaux qu'il avait entrepris dans le but d'essayer de reproduire chez la rate blanche les modifications qu'il avait observées chez la femme. Dans ces expériences, dont nous donnerons par ailleurs un compte-rendu plus détaillé, des animaux normaux et des animaux castrés furent soumis aux œstrogènes, aux hormones chorioniques, ou aux deux, dans le but de déterminer les actions individuelles et combinées de ces deux hormones, ces expériences étant menées avec l'idée directrice que les caractères histologiques rencontrés sur les endomètres féminins étudiés devaient être dus à une action combinée œstrogéno-chorionique, ce qui expliquerait l'aspect à la fois sécrétoire et prolifératif.

Le résultat de ces expériences montra que l'on peut obtenir un aspect d'endomètre anormal caractérisé par une activité sécrétoire inhabituelle associée à l'un aspect de prolifération marqué, chez la rate normale, par l'injection simultanée des œstrogènes et des hormones chorioniques. Ces variations ne se rencontrent pas quand les animaux reçoivent la même dose d'œstrogènes ou d'hormone chorionique seuls. Mais elles peuvent être obtenues quand à des rates castrées on injecte de fortes doses d'œstrogènes et de progestérone, l'action chorionique ne se faisant sentir que par l'intermédiaire du relai ovarien.

Sans apporter une preuve absolue ces expériences rendent cependant plausibles la théorie d'ARIAS-STELLA et il semble bien que l'on puisse attribuer à l'action chorionique associée à une action œstrogénique les modifications dont il est question ici.

Enfin pour être complet dans cet exposé historique et bibliographique, signalons un article, publié en février 1956 par K.M. TRUERNER [7], dans « Archives of Pathology » également, où était rapporté un cas d'endomètre atypique associé à une grossesse tubaire. Il s'agissait d'une femme chez laquelle la biopsie d'endomètre avait fait porter un diagnostic de malignité, qui avait été opérée, et chez laquelle on avait trouvé une grossesse tubaire. Les aspects histologiques décrits sont très voisins de ceux rapportés par ARIAS-STELLA auquel l'auteur se réfère d'ailleurs. Le cas est intéressant car il n'y avait aucune suspicion clinique de grossesse. TRUERNER, tout en soulignant l'importance primordiale de la biopsie dans le diagnostic de cas semblables, met en doute la possibilité d'établir des critères suffisamment précis pour permettre un dépistage systématique. Il insiste d'autre part sur le fait que ces aspects, si l'on doit accepter la théorie de l'action trophoblastique dans leur pathogénie, entraînent une révision des conceptions classiques des effets de la grossesse sur l'endomètre. D'après cette conception classique, quel que soit l'organe où survient une grossesse, la muqueuse utérine, glandes et stroma, répond par une réaction déciduale qui persistera jusqu'à la mort de l'embryon. Si l'on est convaincu que les aspects que nous décrivons sont une réponse à une grossesse, on doit admettre qu'il peut y avoir une réponse glandulaire partielle de l'endomètre, sans participation du stroma, ou qu'à la complète dégénérescence de la décidua liée à la mort de l'embryon fait suite une régénération endométriale avec des altérations épithéliales focales.

Nous verrons plus loin que l'on peut modifier un peu ces conceptions pathogéniques. D'autre part il est possible d'observer certains aspects particuliers du stroma que ces auteurs n'ont pas remarqués, et qui témoignent de la participation du stroma à la réaction atypique. Enfin que l'on n'a pas assez insisté *sur l'interruption* d'activité de l'action trophoblastique, ce qui nous paraît être un point primordial.

Les images que nous avons observées nous-même dans le premier cas que nous rapportons, s'éclairèrent alors et le diagnostic de grossesse extra-utérine fût alors porté sur la vue de cet endomètre. Ce diagnostic, comme on le verra plus loin dans l'exposé de nos observations, fût confirmé par l'examen histologique de la pièce opératoire, confié à un autre anatomo-pathologiste.

Depuis fin mars 1956 notre attention s'est portée sur cette passionnante question qui risque de bouleverser la question du diagnostic des grossesses extra-utérines et des avortements.

C'est l'exposé de nos observations (et de nos réflexions que nous rapportons ici.

## EXPOSE DES OBSERVATIONS

Les observations qui suivent comprennent :

- 2 cas de grossesses extra-utérines prouvées par l'histologie.
- 2 cas de grossesses extra-utérines typiques mais dont la preuve histologique n'a pu être fournie.
- 11 cas d'avortements utérins ou de rétentions placentaires.
- 3 cas où, sur la biopsie, on a pu infirmer la grossesse.

Les renseignements cliniques sont parfois réduits au minimum, mais c'est bien souvent que le laboratoire n'en reçoit pas plus, et dans certains cas il ne nous a pas été possible de les compléter.

### I. — Grossesses extra-utérines

Obs. 1. — Mme Pr... Louise, 33 ans.

*La malade est vue dans un Dispensaire le 9 mars 1956 par le Dr P. Caplier, à l'obligeance duquel nous devons cette observation.*

*Elle se plaignait d'hémorragies noirâtres, distillantes.*

*On trouva une sensibilité d'un cul-de-sac.*

*Une biopsie d'endomètre fût effectuée.*

*Compte rendu histologique.* — Les larges fragments d'endomètre examinés ont un aspect très particulier. Ils sont constitués par des tubes glandulaires de tailles diverses, pour la plupart réguliers, mais présentant ceci-delà des épines conjonctives très papillaires. Les cellules du revêtement sont très hyperplasiques mais sans mitoses. Elles montrent une sécrétion mucoïde, mais on ne trouve pas de glycogène dans la lumière. Les noyaux sont tous très volumineux, très chromatiques, à contours parfois irréguliers et ils constituent souvent plusieurs assises dans l'épithélium qui, le plus souvent, a perdu sa polarité normale.

L'anomalie est aussi visible au niveau du chorion cytogène qui apparaît extrêmement hyperplasique, formé par des fibroblastes et des cellules réticulaires très volumineuses, avec un noyau très irrégulier et très chromatique, et de nombreuses mitoses. A certains endroits on a l'impression que se déposent des fibres collagènes entre-croisées. Les artères spiralées sont nettement différenciées et leurs parois sont épaisses.

C'est là l'aspect d'un endomètre à la fin du stade sécrétoire, mais il existe une importante anomalie qui porte essentiellement sur le chorion cytogène. Il y a en effet une énorme hyperplasie cellulaire qui rappelle par certains côtés celle rencontrée dans le tissu conjonctif de sujets traités par la D.O.C.A. ou l'hormone somatotrope.

8 jours après le résultat de cette biopsie d'endomètre, après avoir pris connaissance de l'article d'Arias-Stella et regroupé nos observations, le diagnostic est complété oralement et on affirme l'existence d'une grossesse interrompue, probablement extra-utérine. La malade est alors hospitalisée à Broca, et une cœlioscopie est pratiquée, qui montre une trompe rouge et augmentée de volume, mais sans hématocele pelvienne ; à telle enseigne que l'un des opérateurs nie la grossesse extra-utérine.

Cependant une intervention est décidée. On pratique une salpingectomie droite avec ovariectomie (car il y avait en outre un kyste hémorragique de l'ovaire) le 24 mars 1956.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire, pratiqué à Broca par Mlle S. GOTHÉ, montra la présence dans la trompe de villosités choriales (Fig. 10 et 8).

OBS. 2. — Mme Da C... Lucilia, 41 ans.

*Observation due à l'obligeance de Mme le Dr Kreiss de Mayo.*

*Clinique. — Après un retard de règles de 15 jours chez une femme jusque là bien réglée, apparition de pertes sanglantes noires, épaisses, et de caillots sanguins abondants, qui durent 5 jours.*

*Découverte à l'examen d'une masse latéro-utérine gauche, indolore, rênitente, dont le volume croît rapidement entre deux examens, atteignant le 15 juin la taille d'un œuf de pigeon.*

*Une réaction biologique de la grossesse (FRIEDMANN), pratiquée le 16 juin est négative.*

*Numération et formule, pratiquées à la même date donnent :*

*G.R. 4.200.000.*

*G.B. 5.400 dont 68 % de polys.*

*Le 22 juin est pratiqué un curetage biopsique.*

*Compte rendu histologique. — Les lambeaux d'endomètre exa-*

minés présentent des tubes glandulaires d'aspects très divers. Certains sont dilatés et kystiques, la plupart montrent des épines conjonctives extrêmement hyperplasiques et papillaires, revêtues d'un épithélium dont les noyaux sont très chromatiques, parfois mitotiques, tandis que d'autres, parfois dans le même tube, montrent des inclusions.

A certains endroits ces tubes sont écrasés par une prolifération très importante du chorion cytogène, lequel est constitué par des cellules réticulaires volumineuses et des fibroblastes de grande taille, tassés les uns contre les autres, montrant des signes d'hyperplasie et quelques mitoses. Les artères spiralées sont épaissies.

Malgré l'absence de transformation déciduiforme du chorion, étant donnés les caractères architecturaux et morphologiques, on peut affirmer que ces images sont l'expression endométriale d'une grossesse extra-utérine interrompue, mais avec persistance de villosités choriales dont les cellules de Langhans ont conservé une activité endocrinienne, mais insuffisante cependant pour déterminer la formation d'une caduque et une réaction de Friedman positive.

*Cœlioscopie.* — Pratiquée le 23 juin, montra une trompe dilatée, mais n'évoquant pas l'aspect d'une grossesse extra-utérine. Pas de sang dans le péritoine.

*Intervention.* — Le même jour. Montra un hématosalpinx gauche. Salpingectomie.

*Compte rendu histologique* (examen de la pièce opératoire). — Au milieu du caillot on rencontre d'assez nombreuses villosités choriales en voie de disparition. Certaines conservent encore leur couche de cellules de Langhans.

Au niveau de la trompe qui apparaît extrêmement dilatée les franges sont allongées ou atrophiques. Certaines sont œdémateuses tandis que d'autres montrent un aspect déciduiforme du chorion. Il est à noter, dans les parois épaissies, la présence d'importants diverticules s'enfonçant dans le ligament large ; l'un d'eux est rempli de sang hémolysé et on y trouve encore une villosité chorale. Il est vraisemblable que cette grossesse extra-utérine s'est produite à l'intérieur même d'un diverticule tubaire (Fig. 1 et 9).

## II. — Hémorragies secondaires à des avortements utérins ou des rétentions placentaires

Nous n'avons pas ici la prétention de démontrer que le diagnostic était, dans les cas que nous rapportons, difficile à faire. Ces observations ont montré souvent des villosités choriales et des débris de caduque nécrosés qui permettaient le diagnostic aisé de la cause de ces métrorragies. Mais ces cas nous ont juste-

ment permis de vérifier le bien fondé des descriptions d'ARIAS-STELLA et nous ont servi ensuite à extrapoler pour faire le diagnostic de grossesse interrompue dans les cas aucun reste extra-embryonnaire n'a pu être mis en évidence.

OBS. 3. — Mme H... Jacqueline, 25 ans.

*Observation due à l'obligeance du Dr Chevillotte.*

Clinique. — *Métrorragies depuis 6 mois. Curetage biopsique.*

*Compte rendu histologique.* — Image d'endomètre montrant un chorion très hyperplasique, très dense, formé de cellules réticulaires et de fibroblastes tassés les uns contre les autres et dont les noyaux ont un caractère souvent très irrégulier. Dans ce chorion très dense les glandes endométriales paraissent comme écrasées, mais elles montrent quelques épines conjonctives et, dans certains endroits très localisés, certaines cellules glandulaires présentent l'aspect typique décrit par ARIAS-STELLA : aspect irrégulier et boursofflé du noyau, aspect vacuolaire du cytoplasme. De telle sorte que l'on peut, en rapprochant cet aspect du contexte clinique, affirmer une grossesse interrompue.

La preuve en est d'ailleurs fournie par la découverte de lambeaux de caduque et de villosités placentaires encore bien conservées dans un coin de la lame.

OBS. 4. — Mme V...

Clinique. — *Curetage en date du 10 juillet 1956.*

*Compte rendu histologique.* — A côté d'un fragment endométrial qui présente des signes hypersécrétoires avec prolifération et hyperplasie du chorion cytogène du type Arias-Stella, il existe quelques larges débris de caduque suppurés et nécrosés. Bien qu'aucune villosité choriale n'ait pu être mise en évidence, on peut ici affirmer que nous sommes en présence d'une grossesse interrompue (Fig. 6).

OBS. 5. — Mme D..., 33 ans.

Clinique. — *Métrorragies chez une malade ayant eu un accouchement il y a quelques mois.*

*Prélèvement biopsique le 19 avril 1956 (endomètre et polype utérin).*

*Compte rendu histologique.* — Les larges fragments d'endomètre examinés ont montré un aspect de muqueuse constituée par de

nombreux tubes glandulaires dilatés avec des épines conjonctives bien constituées, revêtues par un épithélium souvent pluristratifié montrant des signes de sécrétion mucoïde à la partie apicale des cellules tandis que les noyaux apparaissent hyperplasiques, très volumineux et chromatiques. Le chorion est œdémateux, avec des zones où s'entrecroisent de minces fibrilles de collagène, peuplé de fibroblastes et dont les artérioles ont des parois épaissies et scléreuses. C'est là un aspect d'hyperplasie polypoïde de l'endomètre subissant les actions hormonales et dont le chorion paraît devoir subir des transformations fibreuses.

Mais à côté de cet aspect polypoïde, on rencontre des fragments d'endomètre dont les tubes glandulaires sont d'aspect identique aux précédents, mais noyés dans un chorion cytogène constitué par des cellules volumineuses d'aspect déciduiforme comportant de nombreuses figures de mitoses, à tel point que l'on est en droit de se demander s'il ne persiste pas quelque cotylédon placentaire dont l'action hormonale aurait pu donner naissance à une semblable modification.

Cette coupe n'est entrée dans le cadre de notre travail qu'après avoir pris connaissance de la publication d'ARIAS-STELLA. Bien qu'elle ait été interprétée avant la connaissance de ces faits, on remarquera que le compte rendu initial mentionnait déjà les images prolifératives et sécrétoires des cellules des tubes glandulaires et que l'attention était déjà attirée sur les aspects du chorion cytogène.

OBS. 6. — Mme A..., 34 ans.

Clinique. — *Petites pertes de sang noirâtre apparaissant 20 jours après des règles normales.*

*Accouchement normal le 10 février 1956.*

*Retour de couches le 1<sup>er</sup> avril 1956.*

*Règles normales le 28 mai, durant 6 jours.*

*Pertes de sang noirâtre 20 jours après, soit aux environs du 17 juin.*

*Curetage le 23 juillet 1956.*

*Compte rendu histologique.* — Les fragments prélevés montrent de larges lambeaux de caduque très bien conservés, avec quelques zones de nécrose et de suppuration, sur un endomètre de caractère très lutéal. On note sur cet endomètre, en maints endroits, l'aspect typique réalisé par l'interruption d'une gravidité sur les tubes glandulaires et le chorion cytogène, avec le double caractère d'hyperactivité sécrétoire et de prolifération anormale, bien décrits par ARIAS-STELLA. Ici, l'intérêt de cet aspect sur le plan diagnostique est nul, car la présence d'une caduque et, sur un autre

fragment, de villosités choriales, ne permet pas de doute. Cependant ce cas est très démonstratif, car il authentifie l'action d'une grossesse interrompue sur un endomètre (Fig. 3).

OBS. 7. — Mme R...

*Clinique.* — *Curetage pratiqué après une fausse-couche spontanée aux environs du 3<sup>e</sup> mois.*

*Compte rendu histologique.* — Les fragments examinés montrent de nombreux tubes glandulaires souvent dilatés, bordés d'un épithélium qui tantôt prend un aspect sécrétant, tantôt au contraire un aspect régulier avec une hyperplasie des noyaux.

Le chorion cytogène est extrêmement dense, peuplé de très nombreuses cellules réticulaires tassées les unes contre les autres. Partout on note des raptus hémorragiques, on rencontre des exsudats fibrino-leucocytaires, quelques lambeaux de caduque en voie de nécrose et d'assez nombreuses cellules trophoblastiques en voie de lyse.

Il est incontestable que l'on se trouve en présence d'une grossesse interrompue. Quand à l'endomètre il a l'aspect caractéristique rencontré lorsque persiste une activité trophoblastique.

OBS. 8. — Mme P...

*Clinique.* — *Après un retard de 5 semaines surviennent des règles plus abondantes que de coutume et durant 5 jours (9 au 13 mars 1956).*

*Douleurs à droite. Fauche-couche ?*

*Col violacé, avec des débris de membranes sortant par l'orifice. Annexes droites sensibles.*

*Curetage biopsique (14 mars).*

*Compte rendu histologique.* — Au milieu d'une grande quantité de sang on met en évidence de nombreux lambeaux d'endomètre montrant des tubes glandulaires nombreux avec ou sans épines conjonctives suivant les cas, et bordés d'un épithélium en sécrétion mucoïde marquée. Les noyaux sont irréguliers, chromatiques, et situés à différentes hauteurs dans les cellules.

Le chorion cytogène est très richement peuplé de fibroblastes très volumineux, hyperchromatiques et souvent mitotiques. En bordure de la zone de nécrose et de suppuration, on note la présence de quelques plages de transformation déciduale et la pénétration de quelques cellules trophoblastiques.

Cet endomètre témoigne d'une grossesse interrompue.

OBS. 9. — Mme R...

Clinique. — *Avortement 3 mois et 1/2 auparavant.*

*Retour de couches normal.*

*Apparition de métrorragies.*

*Hystéro-salpingographie : montre une image lacunaire de la corne droite.*

*Biopsie d'endomètre le 20 décembre 1956.*

*Compte rendu histologique.* — Les larges fragments d'endomètre examinés n'ont nulle part montré de formations extra-embryonnaires. On note seulement la présence en surface de plages de fibrine plus ou moins suppurées, mais l'étude systématique de l'endomètre permet d'affirmer l'interruption de grossesse.

En effet on constate l'existence de multiples tubes glandulaires dilatés, avec des épines conjonctives souvent hyperplasiques et polypoides. Elles sont recouvertes d'un épithélium d'apparence pluristratifié, avec de nombreux et volumineux noyaux parfois irréguliers et très chromatiques, situés à différentes hauteurs dans les cellules. On note rarement un aspect vacuolaire des cytoplasmes, mais on a l'impression que les vacuoles ont été expulsées dans la lumière des tubes.

A certains endroits on note une prolifération du chorion cytogène qui écrase complètement les tubes glandulaires. Ce chorion se présente sous différents aspects : parfois les éléments sont déciduiformes, mais sans donner de caduque, le plus souvent il s'agit de volumineux fibroblastes et de cellules réticulaires avec des mitoses. Les artères spirales sont volumineuses et très différenciées, certaines sont même thrombosées.

Ces aspects sont suffisants pour affirmer la persistance d'une action chorionique atténuée.

OBS. 10. — Mlle B...

Clinique. — *Métrorragies. Curetage.*

*Compte rendu.* — Biopsie d'endomètre en date du 3 janvier 1957. Les larges fragments d'endomètre examinés sont constitués par des tubes glandulaires dilatés, sans épines conjonctives, bordés d'un épithélium parfois pluristratifié, avec des inclusions vacuolaires dans le cytoplasme et un noyau très volumineux et irrégulier. Dans la lumière des tubes on note du glycogène en assez grande abondance.

Le chorion cytogène subit par endroits une transformation déciduiforme.

L'aspect de cet endomètre permet d'affirmer que l'on est en présence d'une gravidité interrompue. La preuve péremptoire en est

apportée par la présence en un point de quelques villosités choriales très actives avec présence de quelques cyto-trophoblastes.

OBS. 11. — Mme D...

*Observation due à l'obligeance du Dr CHEVILLOTTE.*

*Clinique — Retard de règles de 10 jours + Métrorragies*

*Gros utérus, rien à côté.*

*Curetage biopsique le 19 novembre 1956.*

*Compte rendu histologique.* — Les fragments ramenés par curetage sont surtout constitués par de la fibrine et du sang hémolysé, et une très grande quantité de polys. Au milieu on rencontre des franges de muqueuse endocervicale hyperplasique et un large lambeau d'endomètre présentant des tubes glandulaires nombreux dilatés, avec des épines conjonctives bien constituées et un épithélium dont les éléments apparaissent pluristratifiés, avec des noyaux volumineux, très chromatiques et dont le cytoplasme est souvent vacuolaire. Certains de ces tubes sont écrasés par une prolifération cellulaire du chorion cytogène dont les éléments, hyperplasiques, sont tassés les uns contre les autres.

Bien qu'aucune image de vestiges embryonnaires ou extra-embryonnaires n'ait pu être mise en évidence, l'aspect de ces fragments d'endomètre permet d'affirmer l'interruption d'une grossesse dont quelques éléments chorioniques secrètent, donnant les modifications endométriales décrites ci-dessus (Fig. 2, 4, 5).

### **III. — Syndrome d'Arias-Stella typique, mais la preuve de la grossesse n'a pu être apportée**

Les observations que nous rapportons ici sont incomplètes : la preuve pour ou contre la grossesse n'a pu être apportée, soit que la malade ait été perdue de vue, soit pour d'autres raisons. Ces cas ne sont donc pas probants, mais ils ont des caractères tellement nets d'endomètre de grossesse interrompue que nous n'hésitons pas à les rapporter.

OBS. 12. — Mme K..., 27 ans.

*Curetage en date du 18 juillet 1956.*

*Compte rendu histologique.* — Les multiples fragments examinés

montrent une grande quantité de sang et des caillots en voie d'organisation, mais nulle part il n'a été possible de mettre en évidence de villosités choriales ou de caduque.

Cependant l'examen des lambeaux d'endomètre ramenés permet d'affirmer une action gonadotrophique assez importante car on rencontre de nombreux tubes présentant des épines conjonctives, bordés par un épithélium pluristratifié dont les éléments nucléaires sont à des hauteurs diverses, présentant en outre des irrégularités chromatinienne et des mitoses.

Ces faits permettent de penser que les hémorragies ont une origine gravidique et il est vraisemblable que quelques villosités choriales devaient persister dans le fond utérin et qu'elles ont disparu avec les caillots.

OBS. 13. — Mme B..., 32 ans.

Clinique. — *Métrorragies depuis le 14 juin 1956.*

*Masse annexielle (?) droite douloureuse.*

*DR : 28 mai 1956.*

*Biopsie d'endomètre le 24 juin.*

*Compte rendu histologique.* — Les fragments d'endomètre examinés sont constitués par des tubes glandulaires paraissant écrasés par une hyperplasie du chorion. Ces tubes sont sans épines conjonctives et revêtus par un épithélium très hyperplasique dont les noyaux sont situés à des hauteurs différentes. A noter également la présence d'inclusions vacuolaires. Les mitoses sont rares.

Le chorion est surtout constitué par des cellules réticulaires de tailles diverses mais toujours volumineuses, avec un noyau très chromatique, irrégulier. D'assez nombreux plasmocytes sont situés au milieu de ces éléments. On note des artérioles aux parois épaissies et dont la lumière est remplie par des hématies en voie d'hémolyse.

A côté de ces fragments d'endomètre on rencontre des lambeaux endocervicaux et isthmiques légèrement hyperplasiques et inflammés.

Cet aspect endométrial correspond de façon caractéristique aux images décrites par ARIAS-STELLA dans les modifications de l'endomètre associées à la présence de tissu chorionique et qui correspondent à une action endocrinienne des cellules de Langhans, mais insuffisante pour induire la formation d'une caduque.

Cet aspect bien particulier, joint à la notion clinique de masse salpingienne douloureuse, permet de penser qu'il s'agit selon toute vraisemblance d'une grossesse extra-utérine.

La malade a été perdue de vue par son médecin traitant qui n'a pu pratiquer ni cœlioscopie ni toute autre vérification (Fig. 7).

Obs. 14. — Mme C...

Clinique. — *Fibrome hémorragique opéré d'urgence pour hémorragies très abondantes.*

*Examen histologique de la pièce opératoire (utérus et annexes).*

*Compte rendu histologique.* — Macroscopiquement l'utérus apparaît augmenté de volume de façon diffuse, et à l'ouverture, on note une muqueuse par endroits très hyperplasique.

Microscopiquement : l'utérus examiné est recouvert par une muqueuse extrêmement épaissie et très hyperplasique, constituée par des tubes glandulaires très nombreux, très ramifiés bordés d'un épithélium pluristratifié, avec des épines conjonctives très importantes. Les cellules de bordure ont de gros noyaux hyperplasiques irréguliers, situés à différentes hauteurs dans la cellule et l'on note la présence d'inclusions vacuolaires.

Le chorion cytogène est dense, peuplé de cellules réticulaires et d'éléments fibroblastiques volumineux avec de nombreuses mitoses.

Le myomètre est hyperplasique, comprenant des fibres musculaires augmentées d'épaisseur, des trousseaux musculaires séparés par de l'œdème. Mais il n'existe aucune image tumorale et en particulier pas de léiomyome.

Les métrorragies sont probablement en rapport avec une perturbation hormonale, cependant la présence de certaines images endométriales associées à l'existence de larges caillots fibrineux organisés et s'enfonçant profondément à la partie inférieure de l'endomètre permet de poser la question d'une grossesse interrompue qui apparaît bien vraisemblable.

#### IV. — Cas négatifs servant de contrôle, où l'on a pu nier la grossesse

Il y avait suscion clinique de grossesse extra-utérine ou de grossesse utérine interrompue. La biopsie d'endomètre a permis d'éliminer l'hypothèse d'une gravidité et d'orienter le diagnostic vers d'autres possibilités.

Obs. 15. — Mme P..., 31 ans.

Clinique. — *Douleurs abdominales et pelviennes basses depuis 2 jours, survenant juste après la fin des règles.*

*Métrorragies de sang rouge depuis la veille de l'examen en date du 30 juillet 1956.*

*Asthénie et fièvre.*

DR : 22-27 juillet 1956.

*Col entre-ouvert et saignant, utérus douloureux à la mobilisation, cul-de-sac douloureux et empâté à droite.*

*Biopsie d'endomètre* (1<sup>re</sup> août 1956). — Elle montra une muqueuse au stade de prolifération très actif et spécifia qu'il n'y avait pas de grossesse extra-utérine (Pr DE BRUX).

*Diagnostic biologique de la grossesse.* — Négatif.

*Intervention* le 7 août 1956. — Pyo-salpinx bilatéral : Annexectomie droite et salpingectomie gauche.

*Compte rendu histologique* (pièce opératoire) :

1<sup>re</sup> trompe : réaction inflammatoire très importante avec polynucléaires dans tout le chorion. Présence de sang et de pus dans la cavité. Pas de signe de tuberculose.

2<sup>e</sup> trompe : trompe kystique avec ulcération de la muqueuse qui a disparu sur toute la surface. Le contenu de la trompe est formé de cellules desquamées et de polys. Pas de signes de tuberculose.

Ovaire : réaction inflammatoire diffuse, présence d'un petit kyste folliculaire bordé par une granulosa aplatie.

Obs. 16. — Mme O..., 28 ans.

*Clinique.* — *Fausse-couche en octobre, grossesse de 3 mois.*

*La malade saigne depuis novembre, les hémorragies sont importantes.*

*Masse latéro-utérine droite.*

*Biopsie d'endomètre* le 15 décembre 1956.

*Compte rendu histologique.* — La majeure partie des fragments examinés est constituée par du sang, cependant on met en évidence un fragment d'endomètre qui comprend des tubes glandulaires écrasés par la prolifération du chorion cytogène. Celui-ci est formé par de très volumineuses cellules déciduiformes mais non décíduales, avec une prolifération nucléaire assez importante et parfois même des mitoses.

Ce n'est pas là l'image d'une caduque de grossesse utérine. Il ne semble pas qu'il s'agisse non plus d'une grossesse extra-utérine rompue. Il semblerait plutôt que l'on soit en présence d'une réaction endométriale à un kyste lutéal avec bien entendu, toutes les réserves d'usage.

S'il s'agissait en effet d'une grossesse utérine interrompue, ou extra-utérine interrompue, les éléments cellulaires des tubes endométriaux seraient beaucoup plus volumineux et plus irréguliers dans leur localisation et leur morphologie et leur cytoplasme présenterait des phénomènes d'inclusions mucoïdes. Aucun de ces

faits ne se retrouvent ici, et on peut éliminer l'hypothèse d'une grossesse interrompue.

*Cœlioscopie.* — Pratiquée le 20 décembre 1956 chez une jeune femme suspecte de grossesse extra-utérine.

Il existe un épanchement sanglant dans le ventre, mais ce n'est pas une grossesse extra-utérine. La trompe droite, où l'on sentait cliniquement une tumeur, est atteinte de salpingite aiguë, la trompe gauche est libre, très contournée et il existe un reflux utéro-tubaire visible.

OBS. 17. — Mme C..., 35 ans.

Clinique. — DR : 17 novembre 1956.

*En décembre, après un retard de règles de 10 jours, surviennent des métrorragies.*

*Réaction biologique de la grossesse : Négative.*

*Biopsie d'endomètre le 31 décembre 1956.*

*Compte rendu histologique.* — Les fragments d'endomètre examinés sont constitués de tubes glandulaires assez nombreux, petits ou légèrement dilatés, toujours réguliers, bordés d'un épithélium hyperplasique, unistratifié, dont les noyaux sont volumineux, le cytoplasme basophile, avec présence presque partout d'inclusions glycogéniques à la base des cellules.

Le chorion cytogène est extrêmement dense, formé de cellules réticulaires et surtout fibroblastiques, tassées les unes contre les autres. On note la présence d'artérioles aux parois épaisses et fibreuses.

C'est l'aspect d'un endomètre hyperplasique et peut-être poly-poïde, mais subissant un début d'action lutéale. Il est probable qu'il s'agit en l'occurrence d'un cycle allongé, avec importante stimulation folliculinique et subissant à l'heure actuelle une stimulation progestéronique qui est peut-être la cause de la métrorragie.

Il n'y a ici aucun signe de grossesse interrompue ni de transformation déciduiforme.

## **SYNTHESE DES CARACTERES HISTOLOGIQUES**

Si l'on essaie de faire la synthèse des images particulières rencontrées, il faut étudier séparément :

- Les aspects épithéliaux des tubes glandulaires.
- Les aspects du chorion cytogène.

Avant toute chose il faut souligner que ces images ne sont à aucun moment liées à un processus inflammatoire. En effet les lésions dégénératives qui peuvent être attribuées à un tel processus siègent près de la surface, au contact de l'exsudat fibrino-cruorique suppuré. Les lésions montrent des noyaux parfois de type prolifératif, mais le plus souvent pycnotiques et caryorhexiques avec une cytolysé importante. Mais ces modifications ne se rencontrent que dans les zones superficielles de l'endomètre, proches de la cavité utérine. Lorsque le prélèvement intéresse plus profondément la muqueuse on se rend bien compte que ces altérations dégénératives d'origine inflammatoire disparaissent.

### **I. — Etude des tubes glandulaires**

Les modifications qui nous intéressent ici portent essentiellement sur :

- 1° Les caractères morphologiques des cellules.
- 2° L'architecture glandulaire.

Tout d'abord notons que les images sont exactement superposables qu'il s'agisse de grossesse utérine ou extra-utérine, aussi ne voyons-nous pas l'intérêt de les distinguer et les décrirons-nous ensemble.

## A. — MORPHOLOGIE CELLULAIRE.

Le caractère essentiel, celui qui frappe au premier chef, c'est incontestablement *l'hyperplasie nucléaire*. (fig. 1, 6, 8).

Les noyaux de l'épithélium glandulaire apparaissent extrêmement volumineux et chromatiques, parfois multilobulés, avec des formes souvent bizarres, parfois monstrueuses. Dans cer-

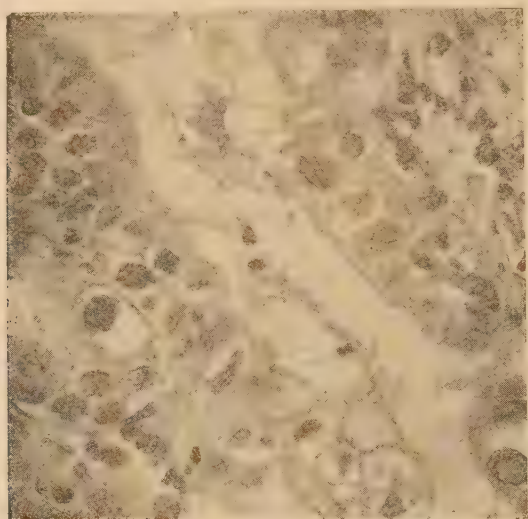


FIG. 1 (Grossissement : 460). Détail de la figure 9.

A noter :

— la perte de la polarité des noyaux qui apparaissent énormes, chromatiques, avec souvent un gros nucléole, en position anormale dans la cellule ;

— l'aspect vacuolaire des cytoplasmes.

tains cas ils revêtent même un aspect syncitial (fig. 4). Enfin les mitoses y sont nombreuses.

Cette hypertrophie nucléaire s'accompagne toujours d'une *augmentation de taille et de volume de la cellule* et on comprend facilement que la desquamation de tels éléments ait pu être interprétée comme en provenance d'une prolifération maligne par des cytologistes non avertis (Fig. 4 et 8).

Un autre caractère très important est la place du noyau dans la cellule. On constate en effet *une perte très caractéristique de la polarité cellulaire*, le noyau occupant des places variables

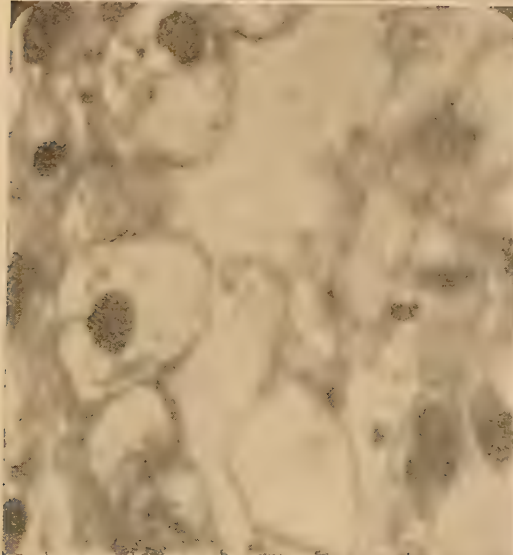


FIG. 2 (Grossissement : 495).  
Cellules ballonnées par la sécrétion avec  
noyaux situés en divers points du cytoplasme.

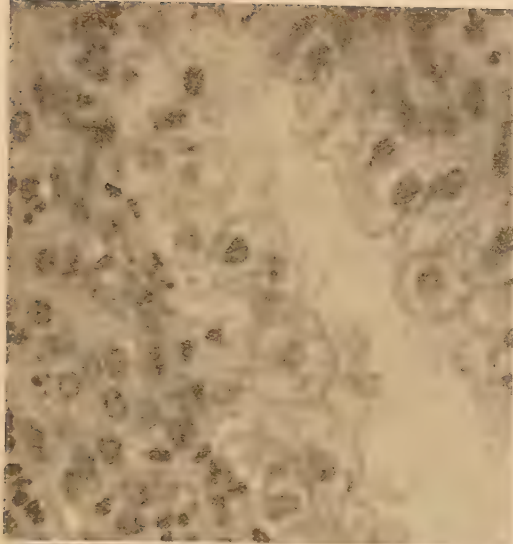


FIG. 3 (Grossissement : 460). Noter le caractère  
vacuolaire des cellules de l'épithélium, se pré-  
jetant « en dôme » dans la lumière.  
Noter aussi l'aspect extrêmement hyperplasi-  
que des cellules du chorion cytotrophoblastique qui n'ont  
cependant aucun aspect déciduaire, malgré la  
persistance de fragments de caduque nécrosée  
et de villosités placentaires (Cf. Obs. 14019).

dans les cellules, tantôt refoulé à la base, tantôt au contraire à la partie apicale, le plus souvent d'ailleurs sur l'un des bords, enfin restant parfois au centre. Il en résulte divers étagements des noyaux dans l'épithélium cylindrique, réalisant un aspect tout à fait particulier. (Fig. 1, 2, 3).

A côté de ces deux caractères essentiels que constituent l'hypertrophie nucléaire et la variabilité de position du noyau dans la cellule, le *cytoplasme* des cellules glandulaires montre lui

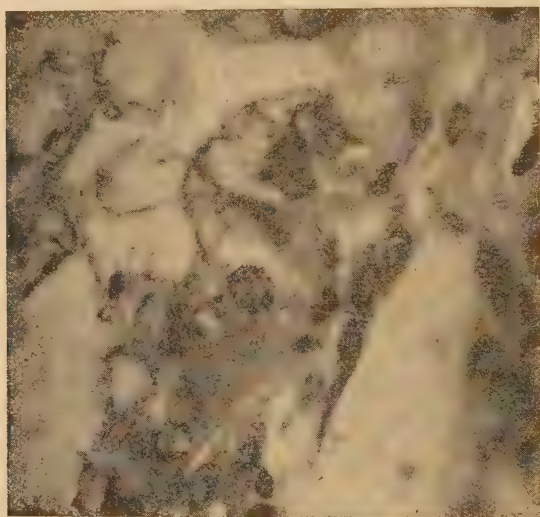


FIG. 4 (Grossissement : 495). Détail de la fig. 5.

Cellules sécrétantes avec noyaux très volumineux et chromatiques. Sur l'une d'elles : multinucléation, présence d'une substance éosinophile dans la lumière de la glande.

aussi des modifications importantes. Le plus souvent on note les manifestations d'une *activité sécrétoire exagérée*. Le cytoplasme apparaît vacuolisé, non pas par une seule gouttelette de sécrétion au pôle apical de la cellule, comme on le voit dans certains aspects pré-menstruels normaux, mais la cellule toute entière est véritablement boursouflée par la sécrétion (Fig 2). Celle-ci présente une réaction de Hotchkiss négative et dans la lumière de quelques tubes on rencontre quelques grosses granulations P.A.S. positives mais non modifiées par le test à l'amylase. Il s'agit donc, à côté d'une certaine quantité de glycogène,

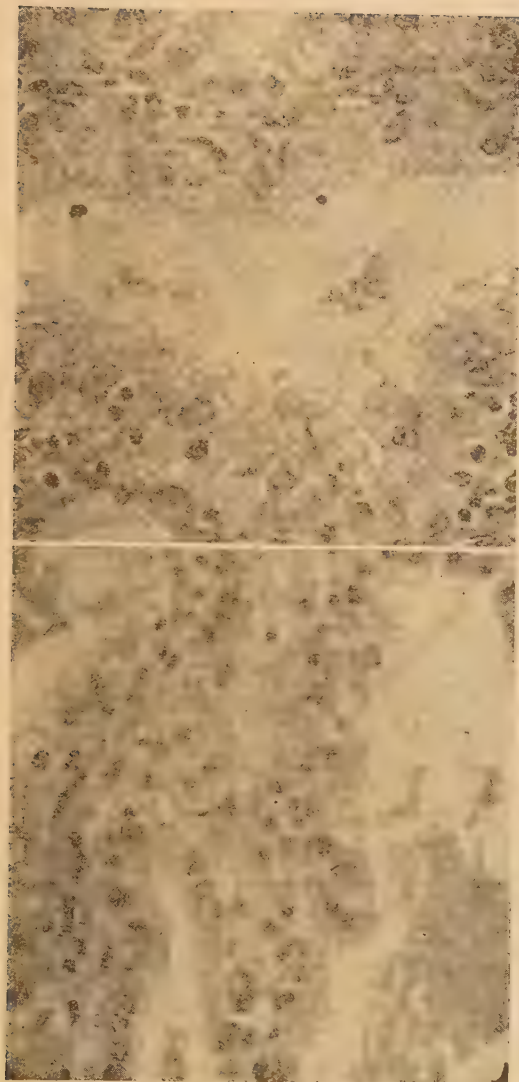


Fig. 5 (Grossissement : 460). Prolifération papillaire se projetant dans la lumière d'un tube glandulaire distendu.

Noter :

- l'hyperplasie du chorion de la frange, avec des cellules conjonctives à noyau énorme et chromatique ;
- le caractère des cellules épithéliales de recouvrement.

Fig. 6 (Grossissement : 460). Image typique d'endomètre post-partum. Les tubes glandulaires sont recouverts de cellules ayant une hyperplasie nucléaire monstrueuse et un caractère sécrétoire très marqué.

d'un muco-polysaccharide. Mais le mucicarmine est négatif ou très faiblement positif, peut-être du fait de l'intense dépolymérisation. Une étude plus poussée sera ultérieurement publiée sur cette question.

Il faut cependant noter que, à côté de cette sécrétion excessive certaines cellules ont un cytoplasme basophile ne montrant aucune activité sécrétoire. L'activité cellulaire est alors *purement proliférative*; la membrane nucléaire est nettement visible, la chromatine, moins dispersée, se colle à la paroi nucléaire, et on pourrait penser qu'il s'agit uniquement d'une cellule en voie de prolifération si la place et le volume du noyau ne constituaient des caractères nettement anormaux (Fig. 7).

En résumé, du point de vue strictement épithélial et cellulaire on note un triple aspect :

1° Une énorme hyperplasie avec mitoses nombreuses.

2° Un aspect cytoplasmique très souvent hypersecrétoire, sans cependant que cette activité soit constante.

3° Une perte très fréquente de la polarité cellulaire.

#### B. — MODIFICATIONS ARCHITECTURALES.

Mais, à côté de ces modifications d'ordre purement morphologique, on peut aussi noter des *modifications d'ordre structural*, et, sur ce plan, rencontrer divers aspects.

1° Les glandes endométriales sont nombreuses, parfois tassées les unes contre les autres, le plus souvent augmentées de volume; et elles sont dilatées sans jamais cependant être kystiques. Elles montrent des épines conjonctives très grêles se projetant loin dans la lumière de la glande. Elles sont recouvertes par des cellules qui présentent alors le double caractère d'avoir un noyau hypertrophique et parfois mitotique, et un cytoplasme sécrétant. Mais très souvent ces cellules s'étagent les unes sur les autres, à tel point que la lumière est remplie par leur multistratification. De plus ces cellules ont un aspect mucoïde et l'ensemble de tous ces traits est particulièrement frappant (Fig. 1, 6, 8).

2° Parfois la lumière de la glande est libre et son aspect est

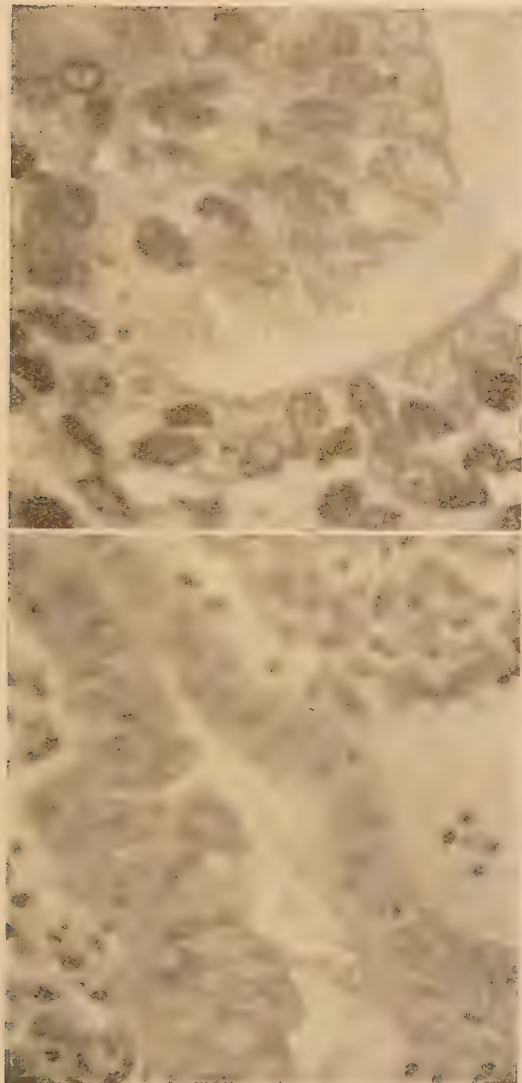


FIG. 7 (Grossissement : 460). Aspect de multiplication avec énormes noyaux. Quelques cellules ont un aspect encore sécrétant, mais la majorité montrent un cytoplasme basophile.

Noter également le caractère très localisé de la prolifération dans le tube.

FIG. 8 (Grossissement : 495). Fragment de tube glandulaire. Noter la pseudo-stratification associée à une zone où les cellules ont un caractère sécrétoire. Monstruosités nucléaires.

presque régulier. Mais les cellules qui la bordent sont de tailles diverses, certaines plus volumineuses bombant en dôme dans la lumière, avec un noyau placé au pôle apical des cellules, noyau qui semble devoir être expulsé dans la cavité glandulaire, tandis qu'à côté apparaissent des cellules sécrétantes dont le cytoplasme, dans sa zone péri-nucléaire, apparaît très vacuolaire. En certains points les cellules s'empilent les unes sur les autres. (Fig. 2, 3).

3° Le troisième aspect réalisé est celui de glandes à prolifération très active. Les cellules montrent une sorte de chevauchement, les noyaux donnant l'impression de s'empiler les uns sur les autres jusqu'à donner l'aspect d'une pseudostratification ; mais c'est surtout la taille énorme de ces noyaux leur situation très anormale dans les cellules, la présence quelques fois de monstruosité nucléaires et de mitoses, qui permettent de penser à une grossesse interrompue. Enfin apparaissent dans le cytoplasme des granulations basophiles R.N.A. positives. (Fig. 4).

Mais dans cet aspect le diagnostic ne serait qu'hypothétique si la recherche dans les fragments de biopsie examinés ne permettait en un autre point de mettre en évidence les aspects glandulaires déjà décrits.

1° Le dernier aspect réalisé est différent. Les tubes sont nombreux et dilatés, avec des épines conjonctives très nettes. Ils sont bordés par des cellules « *en raquette* » rattachées par une sorte de pédicule aminci à la membrane basale, et qui montrent à leur extrémité apicale un noyau qui semble prêt à être expulsé dans la lumière de la glande. L'examen approfondi montre que la vacuole cytoplasmique qui était à l'extrémité de la cellule a été évacuée, ce qui donne à l'élément cet aspect extrêmement curieux. Mais il faut noter que les noyaux ne présentent aucun signe de souffrance. Bien au contraire, ils semblent être en hyperactivité. (Fig. 4 et 5).

Enfin un dernier caractère essentiel de l'endomètre de grossesse interrompue est le *caractère localisé, focal*, de ces modifications. Ce caractère en foyer est double, il apparaît en effet :

- En diverses zones de l'endomètre.
- Parfois aussi en divers points d'une même glande.

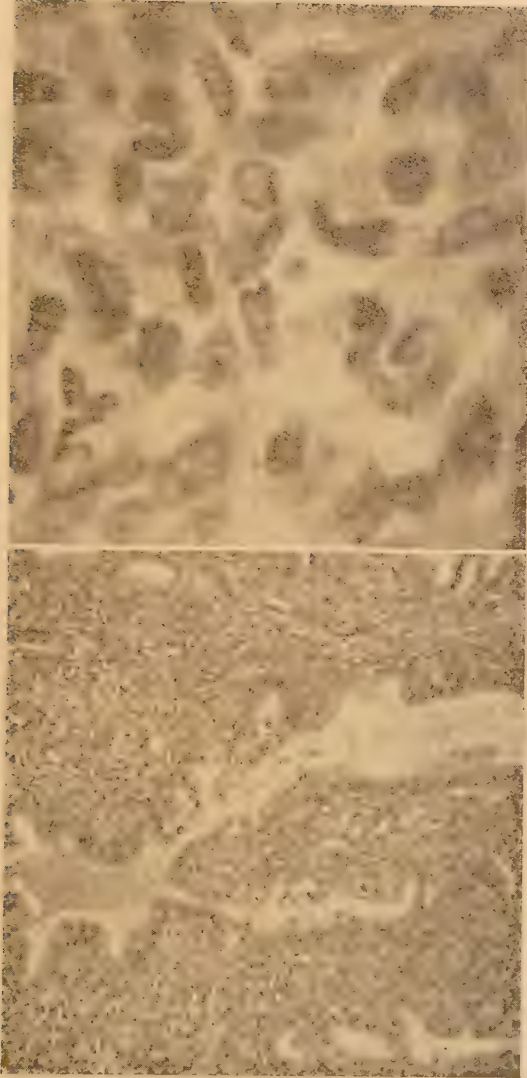


FIG. 9 (Grossissement : 183). Fragment d'endomètre au cours d'une grossesse extra-utérine interrompue.

Remarquer :

— la prolifération très active du chorion (aspect pseudo-sarcomateux) par multiplication des fibroblastes ;

— l'aspect de l'épithélium des tubes.

FIG. 10 (Grossissement : 495). *Chorion cytotrophique* : Cellules à noyau énorme, chromatique, nucléole très volumineux, disposées de façon anarchique. Limites cellulaires difficiles à percevoir.

C'est ainsi, en parcourant les débris de curetage ou de biopsie d'endomètre, qu'on est frappé par la présence de glandes ayant les caractères typiques décrits plus haut (types prolifératif et sécrétoire associés), à côté de glandes ne présentant aucun de ces deux caractères et montrant au contraire un épithélium à tendance hyperplasique mais sans les caractères nucléaires aussi nets que ceux que nous avons décrits plus haut. (Fig. 9).

D'autre part sur certaines glandes, seuls les 2/3 de la glande ont un aspect sécrétoire très marqué avec d'énormes noyaux hyperplasiques et mitotiques alors que le 1/3 restant ne montre aucune anomalie importante (Fig. 7). Ce caractère vraiment tout à fait particulier est bien difficile à expliquer. Si l'on peut admettre les réactions différentes de l'endomètre suivant les points en parlant de sensibilités de zones à des actions hormonales, on comprend moins bien pourquoi l'épithélium d'une même glande réagit de deux façons différentes à une action hormonale probablement identique et de même intensité.

## II. — Etude du chorion cytogène

Le chorion cytogène, de même que les glandes endométriales, présente des modifications atypiques et significatives à notre sens.

Sous l'influence d'une gravidité interrompue, il peut réagir de diverses façons et réaliser divers aspects :

1° Dans quelques cas on constate la présence de cellules déciduales ou une transformation déciduiforme du chorion, parfois même on trouve des villosités placentaires. Ces cas-là ne prêtent à aucune discussion, la grossesse est incontestable, les actions chorioniques ont eu l'intensité ou le temps nécessaire pour imprimer leur marque sur ce stroma, et le problème de l'interruption de cette grossesse est en général résolu par l'anamnèse et la clinique confirmée par la découverte de restes extra-embryonnaires sur l'endomètre.

2° Mais le plus souvent cet aspect, si tant est qu'il ait jamais existé, disparaît et le chorion apparaît alors assez œdémateux. Il est peuplé d'éléments cellulaires de type réticulaire et fibro-

blastique. Mais le noyau de ces éléments est volumineux, chromatique, boursoufflé, avec un ou plusieurs nucléoles, parfois même vacuolaire. Certains noyaux sont monstrueux, avec une chromatine dense en moltes, ou refoulée en bordure de la membrane nucléaire. Les mitoses y sont fréquentes. Le cytoplasme est mal délimité et parfois d'aspect clair (Fig. 9).

3° Un autre aspect, tout aussi fréquent, du chorion cytogène est celui de l'hyperplasie fibrocyto-fibroblastique des éléments cellulaires. Ils apparaissent tassés les uns contre les autres, avec une trame réticulaire assez épaisse et, à première vue, l'aspect rappelle assez celui réalisé par certaines hyperplasies polypôides de l'endomètre. Mais on note deci-delà quelques très volumineux noyaux et de nombreuses mitoses qui tranchent sur la régularité et la monotonie des autres cellules. Enfin, dans ces cas, les artères sont nettement différenciées et leurs parois sont épaissies. Il semble que cet aspect corresponde assez bien à un endomètre dont la grosseur a été interrompue depuis un temps assez long (Fig. 10).

Mais, dans ces différents aspects que peut revêtir le chorion cytogène, il arrive parfois que l'hypertrophie soit si marquée que les tubes glandulaires apparaissent éloignés les uns des autres par l'hyperplasie interstitielle et certains même paraissent en être écrasés.

Les aspects que nous venons d'analyser peuvent être groupés et être résumés de la façon suivante :

1° On peut trouver des endomètres où le chorion cytogène est habité par des éléments déciduaux typiques tandis que les tubes glandulaires montrent des épines conjonctives très allongées recouvertes par des stratifications cellulaires où les inclusions vacuolaires du cytoplasme prédominent nettement. Ce qui est l'aspect typique décrit par ARIAS-STELLA.

2° Sur le même fragment ou sur des fragments voisins, on peut parfois suivre la transformation progressive des éléments endométriaux. Les épines conjonctives diminuent de taille ou disparaissent totalement. Les cellules perdent le plus souvent leur caractère pseudo-secrétoire mais elles restent pluristratifiées, leur noyau reste toujours hyperchromatique et irrégulier, situé à des hauteurs variables dans les cellules. Dans certains

cas le cytoplasme dont la surface reste étendue, prend un caractère basophile. Deci-delà persistent quelques cellules avec des inclusions péri-nucléaires. On peut ainsi parfois suivre certaines transformations progressives des tubes glandulaires.

Il en est de même pour le chorion cytogène où l'on a pu suivre peu à peu la disparition des cellules déciduales et déciduiformes et leur remplacement par des cellules réticulaires puis par des fibroblastes volumineux, à cytoplasmes mal limités et très faiblement éosinophiles. Tandis que plus loin les fibroblastes paraissent souvent tassés les uns contre les autres et leurs faisceaux ponctués de mitoses.

Il semble donc, contrairement à ce que pense ARIAS-STELLA, que l'épithélium des tubes glandulaires et *les éléments conjonctifs réagissent de façon parallèle aux incitations hormonales*. Il serait difficile d'ailleurs qu'il en soit autrement étant donné leur origine mésoblastique commune.

Il nous paraît probable, sinon certain, que ces modifications sont en rapport avec :

- d'une part l'intensité de l'activité hormonale ;
- d'autre part avec la distance entre le foyer de cette activité et l'endomètre.

En effet les différents prélèvements effectués par curetage pour avortements datant de plusieurs semaines nous ont permis de voir que les images vacuolaires et de pluristratification des cellules glandulaires associées à un chorion déciduiforme, allaient de pair avec la présence de villosités choriales en bon état proches de ce fragment.

Au contraire, en certains points de l'endomètre dépourvus de restes extra-embryonnaires l'aspect était modifié et prenait l'apparence décrite aux paragraphes 2 ou 3 de notre étude descriptive, c'est-à-dire vacuolisation intermittente avec persistance d'une hyperplasie nucléaire et de mitoses.

C'est cet aspect qui permet le plus souvent de faire le diagnostic de grossesse interrompue, alors que l'action chorionique est presque éteinte ou tout au moins très affaiblie.

Mais, bien qu'affaiblie, cette action est cependant capable de déclencher une prolifération active de l'endomètre. Nous n'en voulons pour preuve que notre observation N° 9, où la notion

d'un avortement datant de 3 mois 1/2 et paraissant complet avait été écarté comme cause possible des métrorragies survenues assez récemment. L'hystérosalpingographie montrait une importante image lacunaire de la corne droite. Le curetage ramena des fragments d'endomètre à chorion extrêmement hyperplasiques et proliférants, peuplés de fibroblastes à noyaux hyperactifs, mitotiques, avec constitution de fibrilles collagène. Les tubes glandulaires ne montraient plus de cellules à l'aspect vacuolaire, mais des cellules en raquettes témoignant seulement de l'expulsion du produit de sécrétion. Or, malgré un curetage soigneux, aucun vestige extra-embryonnaire ne fût ramené, mais seulement des fragments de tissu en nécrose fibrinoïde avec des éléments cellulaires mais sans image de villosité chorale.

C'est sur cet aspect que fut fait le diagnostic de grossesse interrompue depuis un temps assez long, ce qui concordait avec les notions apportées par la clinique.

On peut donc avoir sur la biopsie d'endomètre la notion de « Grossesse interrompue ».

Ce diagnostic sera porté sur deux grands signes histologiques :

1° Un aspect sécrétoire exagéré des éléments de l'endomètre.

2° Un aspect prolifératif se traduisant sur les deux éléments de l'endomètre, tubes glandulaires et chorion cytogène, par une énorme hyperplasie nucléaire et des mitoses.

On peut se demander si ces images sont des aspects dégénératifs ou au contraire des aspects d'hyperplasie. L'aspect vacuolaire et les monstruosité cellulaires, la multinucléation elle-même, pourraient être en effet considérées comme des signes de dégénérescence cellulaire.

L'examen attentif des lames, et quelques recherches histochimiques que nous avons eu le temps d'entreprendre, et que nous nous proposons d'ailleurs de développer, nous permettent d'affirmer le contraire, et nous espérons pouvoir le démontrer ultérieurement.

Quoiqu'il en soit, selon toute vraisemblance, les aspects décrits

prouvent une double activité : l'une sécrétoire, l'autre prolifératrice, dans les endomètres, au cours des grossesses interrompues et encore riches en débris blastocytaires. Cette activité demeure assez bien équilibrée et peut être en faveur de l'action sécrétoire au début et tant que les vestiges trophoblastiques sont en activité. Mais lorsque l'action hormonale de ces débris tend à s'atténuer et à s'épuiser, l'action prolifératrice prend de plus en plus le pas sur l'activité sécrétoire.

Ceci amène à envisager quelles sont parmi celles que nous connaissons, les hormones qui, seules ou associées, sont capables de donner de semblables signes chez l'animal.

## EXPERIMENTATION

Nous résumerons les expériences auxquelles s'est livré ARIAS-STELLA sur la rate et nous rapporterons ensuite les premiers résultats que nous avons nous-même trouvés chez la lapine, premières expériences d'une série en cours et dont les résultats seront publiés ultérieurement.

### 1. — Expériences rapportées par Arias-Stella

Dans un article paru dans « Archives of Pathology » en juillet 1955, sous le titre de « Abnormal endometrial changes induced in the rat ». J. ARIAS-STELLA [5] rapporte ses essais en vue de retrouver expérimentalement les aspects qu'il avait observés et décrits dans l'endomètre humain en présence de tissu chorionique vivant, aspects qu'il avait attribués à l'action combinée des œstrogènes et des hormones chorioniques.

L'expérience fut ainsi conduite, sur des rates blanches de même race et d'âge à peu près identiques, ces animaux étaient divisés en plusieurs groupes, les uns castrés les autres normaux, recevant quotidiennement des injections de Gonadotrophine Chorionique (100 U.I par jour, sous-cut.) ou de Propionate d'œstradiol (sol. huileuse, 35  $\gamma$  par jour, intra-musc.).

Les résultats furent les suivants :

#### *Groupe I. :*

Animaux normaux recevant hormone chorionique + œstrogènes.

*Macroscopiquement* : Ovaires augmentés de volume, bourrés de corps jaunes et de follicules en voie de lutéinisation. Utérus moyennement augmenté, hypertrophie portant à la fois sur la muqueuse et la musculuse.

*Microscopiquement* : Hyperplasie atypique de l'endomètre, de type prolifératif et sécrétoire à la fois. Prolifération cellulaire par endroits, avec formation d'amas cellulaires faisant saillie dans la lumière de la glande en formant des papilles. Vacuolisation marquée des cytoplasmes, pouvant arriver à former de véritables kystes intra-épithéliaux dont un grand nombre prenaient le P.A.S. et le muci-carmin sans variations après action diastasique. Dans les amas cellulaires se notaient quelques mitoses. Noyaux moyennement augmentés, vésiculaires, membrane nucléaire distincte, chromatine foncée. Manque de polarité des cellules dans les fragments d'aspects prolifératifs. Quelques noyaux très volumineux. Stroma fibreux et dense.

#### *Groupe II :*

Animaux normaux recevant hormone chorionique seule.

*Macroscopiquement* : Ovaires augmentés de volume, parsemés de Corps jaunes et de follicules en voie de lutéinisation. Utérus légèrement augmenté de volume avec forte augmentation d'épaisseur des parois portant principalement sur la muqueuse.

*Microscopiquement* : Endomètre semblable à celui d'un stade progestéronique. Aspect en dentelle des glandes, mais sans caractère hyperplasique. Vacuolisation légère dans quelques cellules isolées. Une substance sécrétée remplissait la lumière des glandes, prenant le muci-carmin et le Schiff, sans changement de coloration après action de la diastase. Stroma légèrement cellulaire, fibreux et dense.

#### *Groupe III :*

Animaux normaux recevant des œstrogènes seuls. Ovaires un peu plus petits que normalement, atrophiques chez un des animaux, quelques follicules et Corps Jaunes. Utérus nettement augmenté de volume, lumière remplie d'un exsudat dense. Hyperplasie endométriale nette, prolifération glandulaire avec dilatation et tendance kystique. Quelques vacuoles dans les cellules glandulaires, mais jamais de kystes cytoplasmiques comme dans le groupe I.

#### *Groupe IV :*

Animaux castrés recevant des œstrogènes seuls. (Chez tous les animaux castrés les injections commencèrent un jour après la castration).

Utérus dilaté et légèrement augmenté de volume. Aspect histologique voisin du précédent, mais hyperplasie des glandes plus marquée dans le sens kystique.

#### *Groupe V :*

Animaux castrés recevant de l'hormone chorionique seule. Aucun effet sur le développement de l'utérus. Muqueuse atrophique, l'atrophie portant aussi bien sur l'épithélium de surface que sur l'épithélium glandulaire. Stroma compact.

#### *Groupe VI :*

Animaux castrés recevant de l'hormone chorionique et des œstrogènes.

Aucune modification particulière des utérus, sauf une légère dilatation de la lumière. Cependant l'effet œstrogénique est net : hyperplasie glandulaire kystique, vacuolisation périnucléaire, métaplasie pavimenteuse de l'épithélium. Stroma dense et fibreux.

#### *Groupe VII :*

Animaux castrés recevant progestérone (Proluton 2 mg. par jour) et œstrogènes.

Aspects semblables en général à ceux du groupe I, sauf quelques différences au niveau des glandes.

#### COMMENTAIRE :

Le trait le plus intéressant de cette étude est le fait que l'on puisse obtenir un aspect anormal de l'endomètre par l'injection d'hormone chorionique et d'œstrogènes aspect se manifestant par un effet stimulant net, une activité marquée, à la fois sécrétoire et prolifératrice. L'aspect sécrétoire se traduisant par une vacuolisation marquée des cytoplasmes des cellules glandulaires aboutissant à la formation de kystes intra-épithéliaux. L'aspect prolifératif se manifeste par les augmentations de taille

et de volume, l'aspect hyperplasique des noyaux, leur entassement entraînant une perte de polarité des cellules et la formation d'amas cellulaires.

Il s'agit bien là de la manifestation de l'action combinée des deux hormones puisque chez les animaux normaux ne recevant que de l'hormone chorionique les modifications de l'endomètre notées étaient du type progestéronique banal, effet normal de la stimulation des ovaires par les hormones chorioniques. D'autre part dans ce groupe il n'y a aucune vacuolisation spéciale et les produits de sécrétion sont dans la lumière des glandes, ce qui peut conduire à penser que les énormes vacuoles des cytoplasmes dans le groupe I résultent peut-être de la coexistence d'un processus d'hyperfonctionnement et d'une sorte d'insuffisance sécrétoire.

Un autre fait important c'est qu'on ait pu obtenir un aspect très voisin de celui du Groupe I en injectant une forte dose d'œstradiol et de progestérone à des animaux castrés (Groupe VII) et l'insuccès dans cet ordre d'idée de l'hormone chorionique employée seule (Groupe V) ou en association avec les œstrogènes (Groupe VI) pour amener les mêmes modifications chez les animaux ovariectomisés, indique bien que le rôle joué par l'hormone chorionique s'exerce par l'intermédiaire des ovaires dont la stimulation permet la décharge secondaire de hautes doses de progestérone.

Par ailleurs par l'injection de doses massives d'œstrogènes seuls à des rates castrées ARIAS-STELLA n'a pas réussi à obtenir d'aspects rappelant par quelque côté celui qui nous intéresse.

Il semble donc bien que les aspects prolifératifs et sécrétoires anormaux qui nous intéressent ici soient le résultat de l'action commune des œstrogènes et de la progestérone, alors que les mêmes substances administrées seules sont incapables d'amener ces modifications.

Ces aspects réalisés expérimentalement rappellent beaucoup à l'auteur les images anormales qu'il avait rencontrées dans certains cas de fausses-couches, de grossesse extra-utérine de Mole hydatiforme et de Chorio-épithéliome et précédemment décrits. On peut donc se permettre d'attribuer ces aspects à l'action hormonale.

De cette série d'expériences ARIAS-STELLA tire les conclusions suivantes :

L'administration d'hormone chorionique et d'œstrogènes à des rats normaux provoque un aspect anormal de l'endomètre caractérisé par la présence simultanée de variations de type prolifératif et sécrétoire.

Les noyaux des cellules épithéliales montrent une augmentation de taille et un aspect vésiculaire particuliers.

Ces caractères anormaux ne sont pas obtenus en traitant les animaux par l'une ou par l'autre des deux hormones administrées seules, ou en injectant les deux à la fois à des animaux castrés.

Une altération assez semblable était cependant obtenue par l'administration de fortes doses d'œstrogènes et de progestérone à des animaux ovariectomisés.

Le problème est posé de la relation pathogénique possible de ces aspects avec les modifications rencontrées chez la femme lors de certaines circonstances pathologiques mettant en jeu la présence de tissu chorionique vivant.

## II. — Expériences personnelles préliminaires

Dans le but de vérifier chez la lapine les résultats rapportés par ARIAS-STELLA chez la rate, et d'essayer de préciser certains détails, nous avons entrepris une série d'expérimentations, actuellement en cours, et que nous nous proposons de publier en leur temps. Nous ne pouvons apporter pour l'instant que des résultats parcellaires, la nécessité de publier cette thèse nous empêchant d'attendre la fin d'une série d'expériences qui vont certainement se prolonger un certain temps.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE :

Nous avons commencé à étudier l'action de la gonadotrophine chorionique seule sur la lapine castrée, puis l'action de cette même hormone sur des animaux castrés et non castrés mais préparés par des injections d'œstrogènes.

#### *Lapine A :*

Castrée le 14-7-56.

Prélèvement utérin au bout de 14 jours de castration, soit le 28-7 (Lames AI).

Injection tous les 3 jours pendant 9 jours de 500 U.I. de gonadotrophine chorionique (« Gonadotrophine Roussel à 1.000 U.I. »), soit une dose totale de 1.500 U.I.

L'animal est alors sacrifié et l'utérus coupé en série (Lame A II).

#### *Lapine B :*

Castrée le 1<sup>er</sup> novembre.

Reçoit à partir du lendemain une injection quotidienne pendant 9 jours de 5 mg de Cycloestrol, solution huileuse, en intra-musculaire, soit au total 45 mg de Cycloestrol.

Puis injection quotidienne, pendant 5 jours, de 500 U.I. de « Gonadotrophine Chorionique Roussel » à 1.000 U.I. en injection sous-cutanée, soit au total 2.500 U.I. Puis la lapine est sacrifiée (Lames B I).

#### *Lapine C :*

Animal normal, non castré, soumis au même traitement que la lapine précédente, soit 5 mg de Cycloestrol par jour pendant 9 jours, puis 500 U.I. de Gonadotrophine Chorionique par jour pendant 5 jours (Lames C I).

### RÉSULTATS :

#### *Lapine A :* (Gonadotrophine seule sur animal castré.)

Dans l'utérus biopsé avant tout traitement on notait un chorion cytogène oedémateux et pauvrement peuplé de cellules conjonctives de type fibroblastique.

Une fois l'animal traité par la Gonadotrophine seule, on note une prolifération et une hyperplasie fibroblastique manifeste, approximativement 10 fois plus de cellules que dans l'utérus non traité servant de témoin.

La lapine étant castrée il est vraisemblable que l'hormone chorionique employée était plus ou moins souillée d'hormone somatotrope. Sans cela il serait difficile d'expliquer le caractère proliférateur pur réalisé ici.

#### *Lapine B :* (Cycloestrol + Gonadotrophine sur animal castré.)

Macroscopiquement les caractères frappants sont la largeur

de l'utérus et l'hypertrophie des trompes ainsi que leur caractère hémorragique.

Microscopiquement, on note une prolifération fibroblastique énorme, dans une substance fondamentale œdémateuse. Très importante hémorragie diffuse, nombreux laes sanguins angiomateux. Nécrose hémorragique.

*Lapine C* : (Cycloestrol + Gonadotrophine sur animal normal.)

Macroscopiquement, aspect hémorragique intense de l'utérus et des trompes, ainsi que l'aspect polykystique des ovaires qui sont, de plus, considérablement augmenté de volume. Hypertrophie des trompes moins marquée.

Microscopiquement, aspect identique au précédent, mais moins marqué, avec présence d'assez nombreux îlots glandulaires de *type hyperplasique et sécrétoire*.

A noter la transformation *lutéale* du chorion des ovaires, la lutéinisation totale des follicules et la reviviscence des Corps Jaunes anciens.

#### CONCLUSIONS :

L'expérimentation sur la lapine, bien que mal réglée et tâtonnante, et de toutes façons nettement insuffisante, en vue de reproduire les expériences de nombreux endocrinologues, nous a conduit à accepter temporairement l'hypothèse d'ARIAS-STELLA. Les images sécrétoires et prolifératrices excessives rencontrées sur des endomètres dans lesquels ou au voisinage desquels persistent des villosités choriales ou tout autre élément ayant une activité chorionique, sont liées à l'action simultanée d'hormones ayant des caractères oestrogéniques et progestéroniques.

Les oestrogènes seuls sont incapables de produire les images sécrétoires rencontrées, de même que les images d'hyperplasie nucléaire, avec une telle intensité.

L'hormone chorionique n'agit que par son action excitatrice et potentialisatrice sur les organites ovariens, en les lutéinisant. Il paraît nécessaire, pour obtenir expérimentalement des images semblables, de donner aux animaux des doses élevées et successives d'oestrogènes et de progestérone, mais même avec des doses importantes ARIAS-STELLA n'a pu obtenir les

images que réalisent les oestrogènes et l'hormone chorionique.

Même si cette dernière lutéinise les organites folliculaires, réveille les anciens corps jaunes et, de façon générale, potentialise la sécrétion de progestérone, son action ne semble pas être la plus importante : en tous cas, elle s'épuise vite puisque le caractère sécrétoire des cellules est le plus labile, alors que persiste le caractère prolifératif qui prend rapidement le pas sur le précédent.

Il faut donc en arriver à une autre conception. Les villosités choriales possèdent une double couche cellulaire, les cytotrophoblastes et les cellules de LANGHANS. Certains auteurs ont voulu voir dans ces deux variétés de cellules la source de deux hormones différentes. Il paraît actuellement impossible d'avoir une opinion précise sur la question.

## CONCLUSIONS

I. — Le clinicien, le biologiste, le biochimiste restent désarmés lorsqu'il s'agit de faire le diagnostic de certaines métrorragies survenant en période d'activité génitale. Le spectre de la grossesse extra-utérine, avec ses menaces de rupture, hante le médecin, gynécologue et chirurgien. Souvent la coelioscopie elle-même, malgré le progrès qu'elle représente, est incapable d'affirmer ou d'infirmer ce diagnostic. A plus forte raison, et nous n'en parlerons que pour mémoire, quand il s'agit de métrorragies secondaires à des avortements utérins méconnus ou cachés, qui posent eux aussi de si ardues problèmes. La biopsie d'endomètre n'était jusqu'à ce jour d'aucun secours. La seule solution était alors l'intervention et elle était, et est encore, fréquemment employée. Bien que le risque opératoire soit actuellement négligeable, il nous paraît tout de même important de pouvoir parfois éviter l'intervention grâce à une simple biopsie d'endomètre.

II. — En 1954, J. ARIAS-STELLA, de Lima, montra que dans certains cas où il existait indubitablement des vestiges extra-embryonnaires utérins ou extra-utérins, *alors que toutes les épreuves biochimiques et biologiques étaient négatives*, l'endomètre inscrivait sur ses éléments constitutants des modifications que l'on pouvait reconnaître comme liées à la présence de tissu ayant une action chorionique, même faible. Ainsi les avortements utérins, les grossesses extra-utérines, les moles hydatiformes, les chorio-épithéliomes, pouvaient-ils être décelés par la biopsie d'endomètre.

III. — La difficulté d'interprétation d'une image de biopsie d'endomètre amena le Pr. Agrégé Jean DE BRUX à retrouver le travail princeps d'ARIAS-STELLA au fond d'une revue. Regroupant les résultats et portant désormais une grande attention à ces faits, le diagnostic de grossesse interrompue fut assez sou-

vent porté. C'est ainsi que 2 grossesses extra-utérines furent diagnostiquées et opérées, qu'une dizaine d'avortements utérins furent impliqués avec certitude dans des cas d'étiologie douteuse, et que deux malades suspectes de grossesses extra-utérines ne furent pas opérées car le diagnostic fut redressé et la grossesse put être écartée.

IV. — Les éléments anatomo-pathologiques du diagnostic se basent sur un aspect bien particulier de l'endomètre que l'on peut résumer en une association de caractères prolifératifs et sécrétoires anormaux, intéressant les cytoplasmes et les noyaux des cellules de l'épithélium glandulaire, comprenant surtout :

— un aspect vacuolaire tout à fait particulier des cytoplasmes ;

— des anomalies nucléaires importantes, noyaux boursoufflés, vacuolaires ou hyperchromatiques ;

— une perte de la polarité cellulaire ;

— des amas cellulaires pouvant aboutir à de véritables aspects pseudo-syncytiaux ;

— une allure peu banale du chorion cytogène qui apparaît très dense et hyperplasique avec des cellules de morphologie diverse et aux noyaux plus ou moins monstrueux, avec des zones souvent œdémateuses ;

— enfin, il faut noter le caractère *focal* et *localisé* de ces traits, qui se rencontrent en certains points de l'endomètre et même parfois en certains points d'une même glande.

V. — L'interprétation de tels faits demeure confuse.

ARIAS-STELLA s'est livré à une série d'expériences sur la rate blanche, procédant à des injections d'oestrogènes, de gonadotrophine chorionique, et de progestérone, seuls ou associés, chez des animaux castrés et chez des animaux normaux. Les résultats rapportés permettent de penser que les aspects endométriaux anormaux décrits pourraient être dus à l'action combinée des oestrogènes et de l'hormone chorionique, celle-ci agissant par l'intermédiaire de l'ovaire qu'elle lutéinise.

Nous avons voulu, dans une expérimentation préliminaire, contrôler sur la lapine les résultats rapportés par ARIAS-STELLA.

L'hormone gonadotrophique, sur l'animal castré, entraîne

une importante multiplication des fibroblastes, probablement parce que le produit employé est plus ou moins souillé d'hormone somatotrope. Chez l'animal castré injecté aux oestrogènes et à l'hormone chorionique à haute dose on a remarqué une importante hyperplasie de l'endomètre et surtout des zones d'apoplexie et de nécrose.

Chez l'animal normal recevant les mêmes hormones aux mêmes doses et pendant le même temps, on a retrouvé cet aspect de nécrose et d'hémorragie mais beaucoup moins important. Dans certaines zones respectées par la nécrose et l'hémorragie, apparaissent des plages cellulaires dont les éléments sont volumineux, avec un cytoplasme vacuolaire et un noyau hyperplasique et irrégulier. Ces aspects évoquent les images des endomètres humains qui nous avaient frappé.

Notre expérimentation est encore trop peu avancée pour que nous puissions en tirer des conclusions valables, mais elle n'apporte rien, bien au contraire, qui aille à l'encontre de nos hypothèses.

VI. — Ces aspects, que nous proposons de réunir sous le nom de « *Syndrome d'Arias-Stella* », permettent à un observateur entraîné de porter le diagnostic d'une gravidité interrompue ou de la persistance en quelque point de l'organisme d'une action trophoblastique. *Ils ne permettent pas à eux seuls de faire le diagnostic du siège de la grossesse*, du moins en général, mais bien souvent, avec la seule notion clinique d'un utérus de volume normal, ou alors même que la clinique se montre très évasive, ils permettent d'apporter une forte suspicion de grossesse ectopique.

La connaissance de ce syndrome anatomo-pathologique est importante pour les cliniciens, car il leur donne la possibilité de faire histologiquement le diagnostic de grossesse interrompue, en l'absence de tout autre signe clinique ou biologique.

A l'opposé, on pourra parfois dire avec certitude au clinicien qui suspecte une grossesse extra-utérine, même avec une coelioscopie positive, qu'il n'y a pas de grossesse, ni intra ni extra-utérines.

VII. — Il reste à faire la démonstration par l'expérience de ce que nous avançons ici, mais les résultats déjà obtenus, pour

si parcellaires qu'ils soient, permettent de penser que l'interprétation est juste, tout au moins dans ses grandes lignes. Elle demande cependant une plus ample confirmation, ce que nous espérons pouvoir faire dans un proche avenir.

Quoi qu'il en soit nous pensons avoir apporté aux cliniciens et aux chirurgiens une méthode d'investigation pratique et sûre, qui, dans bien des cas, lèvera tous les doutes et tranchera le diagnostic.

*Vu :*  
LE DOYEN :  
L. BINET.

*Vu :*  
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :  
P. FUNCK-BRENTANO.

*Vu et permis d'imprimer :*  
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,  
SARRAILH.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] DEELMAN H.T. — Die histopathologia der Uterusmucosa. Leipzig, Georg Thieme, 1953.
- [2] FERGUSON J.H. — Some limitations of cytological diagnosis of malignant tumors. *Cancer*, 2, 1949.
- [3] AGUERO L. — Histopathologia de los restos de aborto. *Cirug. Gynec. y Urol.* Madrid, 1950.
- [4] ARIAS-STELLA J. — Atypical endometrial changes associated with the presence of chorionic tissue. *A.M.A., Archives of Pathology*, 58, 1954.
- [5] ARIAS-STELLA J. — Abnormal endometrial changes induced in the rat. *A.M.A., Arch. of Path.*, 60, 1955.
- [6] ARIAS-STELLA J. — Endometrial changes in the rat. *A.M.A., Arch. of Path.*, 60, 1955.
- [7] TRUEMNER K.M. — Atypical endometrium associated with unsuspected tubal pregnancy. *A.M.A., Arch. of Path.*, 61, 1956.





